Les

Produits Biologiques Médicinaux



ONOTHÉRAPIE

THYRATOXINE BYLA

THYROÏDINE
privée des toxo-lipoïdes
et des toxo-leucomaïnes
NON TOXIQUE
MAXIMUM D'ACTIVITÉ
pas d'action sur le cœur.

Toutes les INDICATIONS
de la Thyroïdine
SANS les Inconvénients
de celle-ci.
En Flacon de 80 Tablettes
dosées à 0 gr 025
PRIX : 8 FRANCS

Échantillon et littérature au Corps médical

LES ÉTABLISSEMENTS BYLA
GENTILLY (Seine).

SUBSTITUTIF SCIENTIFIQUE DES HUILES DE FOIE DE MORUE

0,20 Centigr. de CHOLESTÉRINE BYLA équivalent à un Grand verre d'Huile de Foie de Morue.

LIPOCHOL

A BASE DE
CHOLESTÉRINE BYLA

en PILULES dosées à 0,20 Centigr. & en EMULSION dosée à 0,30 Centigr. par cuillerée à soupe.
(4 A 6 PAR JOUR) (4 CUILLERÉES A SOUPE PAR JOUR)

ANTIHÉMOLYTIQUE PUISSANT, ANÉMIE, TUBERCULOSE

LES ÉTABLISSEMENTS BYLA, GENTILLY (SEINE)

Bulletin des Sciences Pharmacologiques

Abonnements { Paris et Départts. . 15 fr. par an
Union postale . . . 18 fr. — }
Le Numéro : 1 fr. 50

PARAISSANT TOUS LES MOIS

RÉDACTION ET ADMINISTRATION : 21, Rue Hautefeuille, PARIS

Fondé en 1899 par un groupe de professeurs et de praticiens, le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* s'est rapidement affirmé comme l'organe professionnel le plus documenté et le mieux informé.

Remanié et perfectionné au cours de ces quatorze années afin de répondre de mieux en mieux aux besoins des pharmaciens, il comprend aujourd'hui :

1° Un **Bulletin des intérêts professionnels**, où toutes questions intéressant la pratique de la profession sont abordées avec indépendance, avec le seul souci d'être utile, avec le désir d'éloigner toutes polémiques inutiles ou discourtoises.

Plus d'une des campagnes menées dans le *Bulletin* a déjà attiré l'attention du monde pharmaceutique.

2° Le **Bulletin des Sciences Pharmacologiques proprement dit.** Dans cette partie sont insérés des *Mémoires originaux* relatifs aux branches si diverses de la science des médicaments, et aux sciences connexes comme la chimie biologique ou l'hygiène. Articles des maîtres sur des sujets élevés et notes des praticiens sur la pharmacie pratique y voisinent, témoignant des liens toujours étroits entre ceux qui enseignent et ceux qui appliquent.

Le *Bulletin* publie presque mensuellement des *Revues* sur des sujets de pharmacie, de chimie, d'analyse, d'urologie, de matière médicale, revues précieuses aux jeunes qui préparent examens et concours, aux aînés qui y trouvent un moyen facile de rester au courant de l'évolution scientifique de leur profession.

Le *Bulletin* tient enfin à jour une *Bibliographie analytique* soignée, qui nécessite la lecture par une série de collaborateurs compétents d'un grand nombre de revues françaises et étrangères.

Les *Médicaments nouveaux* sont signalés en temps utile par une courte notice.

Tel est le programme ponctuellement rempli par le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*.

Il continuera à le remplir avec le concours spontané et dévoué de ses nombreux abonnés et amis.

Les
Produits Biologiques
Médicinaux


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

AVANT-PROPOS

Le petit livre que nous présentons au public médical et pharmaceutique traite des *produits biologiques médicinaux*, c'est-à-dire d'une série de substances que l'homme emprunte aux animaux, et occasionnellement aux plantes, en vue d'usages thérapeutiques. Il est clair que, sous cette dénomination, on ne saurait entendre *toutes* les substances d'origine animale ou végétale utilisées en médecine, mais celles seulement qui, sous leur forme pharmaceutique, ont conservé de leur origine vivante quelque caractère primordial : celui, par exemple, de provoquer des transformations diastasiques, ou celui de suppléer, chez l'homme malade, à des réactions physiologiques déficientes.

C'est ainsi que notre travail comporte d'abord l'étude des ferments solubles : pepsine, pancréatine, amylase, etc., et de quelques substances en relation étroite avec ces ferments, telles la kinase et la sécrétine.

A côté des ferments solubles, nous avons placé divers ferments figurés : la levure, les microbes du yoghourt, ceux du koumys et du kéfir, tous microorganismes qui comptent parmi les meilleurs agents de cette branche nouvelle de la Science de guérir : la bactériothérapie.

Nous avons consacré un chapitre à divers principes constituants de l'organisme qui, par leur introduction nouvelle dans la thérapeutique, ou par leur remarquable activité pharmacodynamique, méritent de retenir particulièrement l'attention : glycogène, lécithine, adrénaline, etc.

Puis, s'ouvre ce chapitre, si vaste et si confus aussi, des médicaments opothérapiques. Depuis que, sous l'influence du clair génie de Claude Bernard et des convaincantes expériences de Brown-Séquard, s'est rénovée la médication par les organes animaux, un nombre considérable de médicaments ont surgi : préparations liquides, poudres, et extraits obtenus avec toutes les glandes, avec tous les tissus de l'économie. Nous sommes à l'heure où un choix doit commencer à se faire entre des produits si divers par leur origine et si différents par leurs effets physiologiques et thérapeutiques.

A l'opothérapie animale nous avons opposé, ou plutôt nous avons associé, l'opothérapie végétale, c'est-à-dire la médication par les sucs des plantes; nous n'entendons pas parler ici des sucs préparés à la façon des pharmaciens de jadis, mais des sucs préparés conformément à nos connaissances modernes sur les colloïdes et sur les diastases, représentant vraiment tous les éléments de la drogue et leur activité synergique.

Après avoir présenté le plan de notre livre, disons l'esprit suivant lequel il a été conçu. Devant le nombre incalculable de faits anatomiques, physiologiques, chimiques et physiques dont une pareille étude suppose la connaissance, devant l'abondance des observations médicales qu'il importe d'avoir parcourues, et des essais pharmaceutiques qu'il faut avoir contrôlés, nous ne nous

dissimulons pas que nous devions, sur divers points, manquer de compétence. Et, de fait, nous nous gardons bien, dans la plupart des cas, d'énoncer une opinion personnelle. Nous demandons aux Maîtres quel est leur avis, nous interrogeons leurs expériences pour en inscrire les conclusions. Et là s'arrête notre tâche. On comprendra que nous ayons été moins modestes quand il s'est agi de questions purement pharmaceutiques, que nous ayons consigné les formules qui nous paraissent les meilleures, que nous ayons préconisé certaines formes médicinales, certaines poudres d'organes ou nos énergétènes.

Du reste, la prudence dans les interprétations ne s'imposait-elle pas dans un domaine qui est encore à l'heure actuelle en pleine évolution? La connaissance des actions diastasiques, celle des rapports physiologiques entre les glandes et organes de l'économie progressent chaque jour, entraînant des modifications aux conceptions de la veille et préparant les conquêtes de demain. Si notre livre pouvait marquer en quel point nous en sommes dans cette évolution continue de cette partie de la Science; si, témoignant d'une enquête consciencieuse et impartiale, il rendait seulement quelque service aux médecins et pharmaciens qui ne peuvent, en raison de leurs occupations professionnelles, remonter aux sources, nous aurions la satisfaction d'avoir atteint notre but.

Il nous est agréable de rappeler qu'une large part du mérite reviendrait aux auteurs qui, avant nous, ont traité des mêmes questions; nous avons largement puisé, par exemple, dans l'important ouvrage d'Oppenheimer sur les ferments solubles, dans le remarquable livre de P. Carnot sur l'opothérapie, dans le substantiel mémoire de Javillier sur les ferments protéolytiques, dans l'excellent

précis de biochimie de Lambling. Le véritable mérite reviendrait aux savants, dont les noms émaillent les pages qui vont suivre, A. Gautier, Bourquelot, G. Bertrand, Baumann, Oswald, Takamine, Gley, Langlois, Gilbert et tant d'autres. Il importe enfin de ne pas oublier que pour la rédaction de ce livre nous n'avons eu qu'à suivre la première édition, qui en a été publiée par M. Byla en 1905 et à laquelle le corps médical et pharmaceutique a réservé un si bienveillant accueil.

R. Delaunay.

Les Produits Biologiques Médicinaux

PREMIÈRE PARTIE

LES FERMENTS SOLUBLES

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES FERMENTS

Toutes les réactions chimiques, qui se passent dans l'organisme vivant, sont caractérisées par ce fait particulier que des substances qui présentent chimiquement une grande stabilité, y sont décomposées avec la plus grande facilité (Bayliss).

Alors qu'au laboratoire il faut employer des réactifs extrêmement violents pour transformer une albumine en acides aminés, l'organisme vivant fait cette transformation sans effort, grâce à certaines substances spéciales, les *ferments*.

On donne le nom de fermentation à une réaction chimique dans laquelle les substances organiques, dites fermentescibles, subissent des transformations sous l'influence d'un agent appelé ferment, agissant par sa seule présence et dont la quantité est hors de proportion avec la quantité de substance en fermentation. La réaction chimique qui se produit est généralement exothermique. Autrefois, on admettait qu'il existe deux

sortes de ferments : les *ferments figurés*, ayant une constitution cellulaire morphologique spéciale et des principes chimiques, les *ferments solubles*, *diastases* ou *enzymes*.

Les travaux récents semblent montrer que toute fermentation est due à la présence de diastases et que les ferments figurés ne donnent lieu à des réactions chimiques que grâce aux diastases qu'ils sécrètent. Il n'existerait aucune différence à ce sujet entre les organismes monocellulaires et pluricellulaires. Tous les êtres dépourvus de chlorophylle empruntent leur énergie aux composés chimiques dont ils provoquent la décomposition exothermique, et cette décomposition serait rendue possible par la mise en œuvre des ferments solubles divers qui sont répartis dans leur suc cellulaire ou qui sont excrétés.

Comme l'a écrit Duclaux, il y a des actions de ferments dans toutes les cellules, de tous les tissus, de tous les êtres vivants, et on peut dire que la vie ne serait pas possible sans l'intervention continue de ces diastases, dont la présence dans la cellule constitue une des caractéristiques principales de la matière vivante.

Nous ne connaissons pas, nous ne connaîtrons peut-être jamais, la nature de ces diastases ; nous n'avons encore pu les isoler à l'état pur. Les faibles notions que nous possédons sur leur constitution nous montrent qu'elles sont toujours en contact intime, fixées par teinture pour ainsi dire, sur une matière albuminoïde, et lorsque nous voulons purifier cette dernière, lorsque nous l'avons complètement déminéralisée, le ferment disparaît sans que nous puissions savoir ce qu'il est devenu, à tel point que quelques auteurs se demandent si les propriétés de la diastase ne sont pas des qualités de la matière albuminoïde à un état tel qu'elle soit susceptible d'être considérée comme encore vivante. Quelle que soit la façon dont on conserve une diastase, elle perd, au bout d'un certain temps, son activité, sans qu'il soit possible de déceler un changement quelconque du produit primitivement actif (Byla).

Ce qui est surtout à considérer par le médecin et le biologiste, c'est que le ferment, quel qu'il soit, n'est pas susceptible à lui seul de déterminer une réaction ; il ne fait que la rendre possible, dans des circonstances où elle ne l'était pas, dans des conditions compatibles avec la vie. Il modifie la vitesse de la réaction, mais ne la touche pas dans son essence et c'est pour cette raison qu'il n'y participe pas, et qu'il ne se détruit pas en agissant.

La pepsine permet à l'albumine d'être peptonisée rapidement à 40° et en présence d'acide chlorhydrique dilué, alors que pour obtenir ce même résultat il faudrait élever la température à 100° ou augmenter considérablement la concentration de l'acide chlorhydrique. La pepsine a donc permis l'action de l'acide chlorhydrique sur l'albumine dans des conditions compatibles avec la vie. Lorsque l'action de la pepsine s'est fait sentir pendant un certain temps, on constate que, bien que le liquide contienne encore une certaine quantité de substance non transformée, le processus s'arrête. Il semble qu'à ce moment la diastase soit usée et qu'elle ait été détruite dans la mesure où elle agissait. En réalité, il n'en est rien ; elle est simplement paralysée dans son travail par les produits mêmes de son activité, et si on élimine ceux-ci par un procédé convenable, on constate que l'action diastasique reprend aussi active qu'au début de l'opération.

Préparation. — S'il nous est encore impossible de fournir des précisions sur la nature des diastases, nous connaissons un certain nombre de leurs propriétés générales qui permettent leur recherche dans les différents tissus et leur préparation.

Toutes les diastases sont solubles dans l'eau et dans la glycérine ; par conséquent, si l'on met à macérer dans l'eau ou dans la glycérine, un tissu ou une substance doués de propriétés diastasiques, ce tissu ou cette substance communiquent à la liqueur aqueuse ou glycérinée leurs propriétés diastasiques.

Les diastases sont précipitées par l'alcool fort et y sont insolubles ; elles sont solubles dans l'eau après traitement à l'alcool. Cette propriété permet d'extraire les diastases des liquides aqueux ou glycérinés, de les purifier et de les obtenir en poudres sèches moins altérables que les solutions.

Les diastases sont mécaniquement entraînées et fixées sur les précipités floconneux tels que ceux de phosphate de chaux, de substances protéiques, de cholestérine, etc.

Enfin, les diastases sont peu dialysables. Cette propriété est intéressante à signaler, car elle permet d'affirmer que les diastases sont douées de propriétés colloïdales. Cependant ce ne sont point des colloïdes typiques et particulièrement, d'après Arthus, elles ne seraient point de même nature que les substances albumineuses naturelles.

Ces différentes propriétés sont journellement utilisées pour la préparation des diastases. La plupart des tissus renferment

plusieurs ferments et rien n'est plus difficile que d'obtenir une préparation qui n'en contienne qu'un seul. En étudiant les différents ferments médicinaux, nous donnerons pour chacun d'eux le mode de préparation usuel qui fournit le meilleur résultat, mais, quelle que soit leur perfection, tous les liquides diastasiques ou les précipités pulvérulents que l'on peut obtenir doivent être considérés comme des produits impurs renfermant une plus ou moins grande proportion de substratum inerte.

Les prodiastases, les kinases, les codiastases. — La plupart des diastases apparaissent dans l'organisme sous forme de *prodiastases* inactives, que divers agents transforment ultérieurement en diastases actives. C'est ainsi que la muqueuse stomacale renferme de la propepsine, de la prochymosine, que l'acide chlorhydrique fait passer à l'état de pepsine et de chymosine actives. Chaque proferment est transformé par un agent spécial ; le plus souvent c'est une substance minérale ; cependant on a désigné sous le nom de *kinases* des composés organiques susceptibles d'activer certains ferments ; c'est ainsi que la trypsine serait activée par l'entérokinase. L'existence de ces kinases est encore sujette à caution, quelques auteurs dénient à ces corps les caractères diastasiques ; on a prouvé que la trypsine pouvait être activée aussi bien par les sels de calcium que par l'entérokinase. Le plus souvent, l'action de la diastase apparaît comme le résultat de la collaboration de plusieurs agents qui sont la diastase elle-même et des substances adjuvantes sans lesquelles elle n'agit pas ou agit plus faiblement.

C'est à G. Bertrand que nous devons la notion de ces *codiastases*, qui sont indispensables à l'action diastasique et dont l'absence ou le départ empêche toute réaction. Dans son remarquable travail sur la laccase, il a constaté que l'activité du ferment est en rapport direct avec la présence du manganèse et qu'une laccase complètement dépourvue de manganèse est inactive. Pour lui, toute diastase est constituée par deux complémentaires : une *complémentaire active* (c'est le manganèse dans le cas de la laccase) et une *complémentaire activante* représentée par un complexe organique.

Harden et Young ont de même constaté que si on enlève par filtration avec un filtre en gélatine une combinaison organique phosphorée du suc de levure de bière, qui contient une diastase dédoublant la glycose en alcool et en acide carbonique, ce

suc devient totalement inactif. Il suffit de rétablir le mélange pour voir à nouveau la réaction s'effectuer.

Un grand nombre de corps : acides, bases, sels, peuvent exercer sur le travail diastasique une action adjuvante ou empêchante. Nous les passerons en revue lorsque nous étudierons l'influence générale des agents physico-chimiques sur les diastases, mais nous voudrions faire remarquer ici que telle substance pourra agir comme accélératrice vis-à-vis de telle diastase et sera, au contraire, paralysante vis-à-vis d'une autre. C'est là une constatation importante au point de vue du travail diastasique des cellules où un grand nombre d'actions de cette nature doivent se succéder automatiquement dans un ordre déterminé (Lambling).

Il est également digne de remarque que les codiastases, dont l'importance paraît à l'heure actuelle presque aussi considérable que celle des diastases elles-mêmes, sont constituées principalement par les sels des métaux lourds (fer, manganèse, mercure, argent, platine), et l'on comprendra pourquoi H. Schade a cherché à expliquer l'efficacité des médicaments de ce groupe dans un renforcement des actions diastasiques et en général des actions catalytiques qui se passent au niveau des tissus.

Classification des diastases d'après leurs actions chimiques. — Ayant considéré les diastases comme des agents indispensables à la production des réactions chimiques multiples qui se passent dans l'organisme vivant, il est logique que nous essayions de les grouper en fonction des réactions qu'elles déterminent, et pour cela nous utiliserons l'excellente classification que Lambling a développée dans son Traité de Biochimie. Les diastases provoquent des phénomènes d'hydratation et de déshydratation, de coagulation et de décoagulation, d'oxydation et de réduction, de décomposition et de recomposition.

A) Diastases d'hydratation et de déshydratation. — Elles s'attaquent soit aux matières protéiques, soit aux hydrates de carbone, soit aux matières grasses ou à leurs produits de dédoublement.

Diastases des protéiques. — Dans ce groupe, nous trouvons les diastases digestives : *pepsine*, *trypsine*, *érepsine*, les diastases protéolytiques encore mal identifiées qui existent dans les sucs d'expression de tous les tissus et auxquelles on doit les phénomènes d'autolyse, puis un certain nombre de diastases végé-

tales analogues aux diastases digestives : *papaïne*, *trypsines végétales*, *gluténase*.

On entrevoit le moment où cette classe des diastases protéolytiques devra être scindée en diastases *protéolytiques proprement dites*, qui attaquent les divers protéides, et en diastases *peptolytiques*, qui dédoublent les polypeptides.

Les acides aminés provenant du dédoublement des polypeptides sont eux-mêmes hydrolysés par des ferments spéciaux : *arginase*, *diastase désamidante* du foie. Enfin, les nucléoprotéides sont dégradés par des diastases spéciales : *nucléase*, *adénase*, *guanase*.

Diastases des hydrates de carbone et des glucosides. — Les polysaccharides ont besoin pour se dédoubler d'un nombre de ferments hydrolysants variable avec la complexité de leur molécule. Les recherches de Bourquelot et Hérissey ont montré que pour chaque hydrolyse partielle de la molécule, l'intervention d'un ferment spécial est nécessaire. Aussi les diastases de ce groupe sont-elles nombreuses : *maltase*, *tréhalase*, *gentiobiase*, *touranase*, *lactase*, etc.

En ce qui concerne les polysaccharides compliqués de l'ordre des celluloses et des amidons, nous ne connaissons que quelques-unes des diastases agissantes : *cellulases* ou *cytases*, *amylases*, *pectinases*.

Les glucosides sont dédoublés par des diastases particulières : *nigrosine*, *émulsine*, etc.

Diastases des graisses. — Les diastases agissant sur les graisses et d'une manière générale sur les éthers de la glycérine, sont constituées par la *stéapsine* du pancréas et les *lipases* découvertes par Hanriot dans le foie et le sérum; on en rencontre également dans certaines graines, en particulier dans celles du ricin (Nicloux).

Toutes ces diastases des matières protéiques, hydrocarbonées, grasses, sont des diastases hydrolisantes, mais il semble que leur action soit réversible et qu'elles puissent devenir des agents de déshydratation (expériences de Crott Hill sur la maltase, d'Emmerling sur l'émulsine, d'Hanriot sur la sérolipase, de Pottevin sur la lipase pancréatique, etc.).

B) Diastases de coagulation et de décoagulation. — Les diastases de cette classe pourraient facilement rentrer dans la précédente, car la coagulation ou la liquéfaction paraissent toujours accompagnées de processus de dégradation de la molécule.

Les diastases coagulantes sont : la *thrombine*, ferment de la fibrine, la *présure* ou lab-ferment, et les ferments similaires que l'on rencontre dans les végétaux, la *pectase*, etc.

Ces diastases ont leur contre-partie dans la *caséase*, que sécrètent les bactéries qui vivent sur les fromages.

C) Diastases d'oxydation et de désoxydation. — Parmi les diastases d'oxydation, on distingue :

Les *catalases*, diastases ayant la propriété de dédoubler l'eau oxygénée en oxygène ordinaire et en eau, se rencontrant dans la plupart des tissus animaux et végétaux. Ce ne sont pas des agents d'oxydation, aussi leur classement en cette place est-il un peu arbitraire.

Les *peroxydases*, diastases décomposant l'eau oxygénée avec production d'oxygène actif susceptible d'oxyder les corps dits « accepteurs ». *Oxydases indirectes*, *peroxydases* de Linossier, *anaéroxydases* de Bourquelot.

Les *oxydases vraies* agissent comme oxydants vrais. Le type de ces diastases est la *laccase* de G. Bertrand. On les rencontre surtout dans les végétaux : l'une des plus intéressantes est la *tyrosinase*.

Bach et Chodat soutiennent que ces oxydases sont constituées par un mélange d'*oxygénases* protéiques capables de fixer l'oxygène à l'état de peroxydes et de *peroxydases*, qui décomposeraient les oxygénases avec production d'oxygène actif.

L'existence des *aldéhydases* que l'on a cru trouver dans divers tissus, est devenue problématique (Dony-Henault et M[lle] Van Duren), mais il existe cependant des oxydases qui, au contact de l'air, transforment l'hypoxanthine et la xanthine respectivement en xanthine et en acide urique.

A côté de ces diastases oxydantes il faut créer une classe de *diastases désoxydantes* (désoxydases, *réductases*, hydrogénases) dont Abelous et E. Gérard ont établi l'existence.

D) Diastases de décomposition et de recomposition. — Ce groupe, créé par Duclaux, n'est représenté jusqu'ici que par la *zymase* alcoolique que Buchner a isolée du suc de levure.

On peut théoriquement prévoir des *diastases de recomposition* (Duclaux), mais elles sont jusqu'ici inconnues.

Certaines expériences tendent pourtant à faire admettre que divers ferments sont capables d'actions synthétiques.

Les plastéines de Danilewski, obtenues par action du ferment lab sur la peptone de Witte, sont très probablement des produits synthétiques, car il n'y a pas nécessairement identité

entre la plastéine formée et l'albumine primitive dont provient la peptone; de plus, l'hydrolyse, par les acides du produit de synthèse et de l'albumine initiale ne donne pas, pour l'une et l'autre substance, des quantités identiques d'acides aminés.

Influence des conditions extérieures sur les ferments. — La température possède une action très importante sur les différents ferments. Le pouvoir destructeur commence d'ordinaire à 46° et coïncide avec la température du pouvoir optimum du ferment.

Certaines oxydases supportent facilement des températures très hautes et ne sont détruites qu'entre 80 et 90°. Guignard a montré que la myrosine pouvait résister à 89°.

Cette question de la résistance à la chaleur n'a jamais été étudiée systématiquement, et les résultats obtenus ne sont point concordants. On peut dire cependant qu'un ferment est plus résistant à la chaleur lorsqu'il se trouve dans son milieu naturel. Les préparations sèches se conservent mieux que les solutions, et les solutions glycérinées mieux que les solutions aqueuses.

Les enzymes résistent très bien à l'action des basses températures. La pepsine résiste à — 60°.

La lumière agit sur les ferments; la partie visible du spectre affaiblit l'invertine, l'émulsine, l'amylase, la lactase et les différents enzymes protéolytiques. Elle est particulièrement active sur la chymosine et la maltase.

Green a constaté que les rayons ultra-violets du spectre solaire détruisent les ferments. Agulhon a récemment précisé le mécanisme de cette destruction. Victor Henri a montré l'action destructive des rayons du radium sur la trypsine et l'émulsine.

Activateurs des ferments. — Nous avons vu que sous le nom de codiastases on désigne certains corps dont la présence est *indispensable* pour rendre actif le proferment, et d'autres, agissant seulement comme activateurs.

Delezenne a montré que le suc pancréatique est activé par les sels de calcium et d'autres métaux bivalents.

Le calcium active également la pectase (Bertrand et Mallèvre).

Le magnésium joue un rôle activateur pour tous les processus nutritifs de la vie végétale.

Le manganèse est un activateur indispensable de la laccase (Bertrand).

Les sels de fer activent la tyrosinase.

Les phosphates alcalins activent un grand nombre de ferments.

Les acides et les bases agissent tantôt comme activateurs, tantôt comme paralysants, suivant les diastases considérées.

Le chlorure de sodium active la maltase, la diastase, la ptyaline; au contraire, il gêne l'invertine, la pepsine, la trypsine, la zymase, la catalase.

L'asparagine (Effront) active considérablement l'amylase.

Paralysants des ferments. — Les sels minéraux agissent comme le chlorure de sodium, tantôt comme activateurs, tantôt comme ralentissants ou même comme paralysants des diastases.

Un certain nombre d'entre eux agissent comme toxiques et empoisonnent les ferments.

Parmi eux, il faut citer le fluorure de sodium, toxique, d'après Lowenhardt, pour la lipase, l'uréase, la zymase. Il n'agit pas sur la trypsine et les autres ferments digestifs (Arthus et Huber), tandis qu'il est toxique pour les bactéries, d'où son emploi dans les fermentations gastriques.

Les sels de mercure sont tous des paralysants des ferments; en particulier le cyanure, et surtout le bichlorure de mercure, qui est toxique pour la catalase, l'amylase, l'uréase. Il altère la ptyaline et la trypsine en solution à 0,004 °/₀. Il n'agit ni sur l'érepsine ni sur l'invertine.

L'acide arsénieux et ses sels altèrent l'amylase, la zymase. Les sulfates, nitrates, chlorates alcalins et alcalino-terreux, sont des poisons de la catalase et altèrent la plupart des ferments.

Parmi les substances organiques il faut citer :

Le chloroforme, qui altère l'amylase, la ptyaline, la pepsine, le lab, l'uréase. Il agit peu ou pas sur la trypsine, l'érepsine, l'invertine, la maltase et la zymase. Les ferments oxydants ne sont pas touchés (Bourquelot).

Le formol altère la chymosine, l'amylase, la zymase (Pottevin); il n'a pas d'action sur l'érepsine.

Le phénol altère la pepsine, l'amylase, la catalase.

Le thymol altère les oxydases, la ptyaline, la zymase, le lab.

L'acide salicylique affaiblit la pepsine, la trypsine, la lipase. Il active la xanthinoxydase.

L'acide cyanhydrique est un poison violent pour la catalase, la zymase, mais agit faiblement sur les autres ferments. Il ne touche pas la pepsine.

Les alcaloïdes affaiblissent en général les ferments; la quinine possède une électivité spéciale pour l'oxydase du sang.

L'alcool paralyse toujours plus ou moins l'action des ferments, mais ceux-ci peuvent récupérer leur activité lorsque l'alcool est enlevé rapidement (Byla).

Lois générales de l'action des diastases. — On a reconnu qu'une des propriétés les plus remarquables des diastases est leur *spécificité* : la plupart d'entre elles, en effet, sont spécialement adaptées à l'attaque d'une substance déterminée, laissant intacte les substances avoisinantes, de structure presque identique. Cette adaptation d'actes fermentaires à des corps de structure déterminée a été mise en lumière pour la première fois par Pasteur, dans son étude sur le dédoublement du racémotartrate d'ammonium.

Nous avons déjà signalé cette spécificité en ce qui concerne le dédoublement des polysaccharides par les diastases.

Cependant, certaines d'entre elles paraissent avoir un champ d'action beaucoup plus étendu : l'émulsine dédouble un grand nombre de glucosides; la tyrosinase attaque un certain nombre de substances qui possèdent un oxydrile phénolique. Mais, de même que l'on admet que l'amylase du malt est un mélange de plusieurs diastases, de même on ne serait pas éloigné d'admettre que l'émulsine, la pepsine elle-même, seraient constituées par des mélanges de diastases ayant chacune un champ d'action limité.

Un certain nombre d'expérimentateurs, en particulier O'Sullivan et Thompson, Duclaux, Schutz, Borissow, Victor Henri, ont cherché à établir les lois mathématiques qui représentent l'action des diastases lorsqu'elles agissent dans des conditions déterminées. On a constaté que la vitesse de l'action qu'elles exercent ne dépend pas seulement de leur concentration absolue, mais du rapport qui existe entre la concentration de l'enzyme et celle du substratum.

Si la substance à transformer se trouve en excès, on admet que la vitesse de la réaction est à peu près proportionnelle à la concentration de la diastase; si, au contraire, la diastase est en excès, la vitesse est à peu près en rapport avec la concentration de la substance. Dans tous les cas, il semble que la vitesse de

la réaction est aussi proportionnelle à la concentration d'un produit intermédiaire qui se forme dans la réaction.

Les divers auteurs ont proposé comme expression de ces résultats des formules complexes, que nous ne pouvons développer et que l'on trouvera dans le traité de Duclaux et le travail de Victor Henri sur la loi d'action des ferments. Ce qu'il importe de retenir, c'est que, quelle que soit la réaction qui se passe, elle commence avec une certaine vitesse, puis se ralentit et finalement s'arrête lorsqu'une certaine quantité de substance a été dédoublée.

La situation d'équilibre de cette réaction est indépendante de la vitesse avec laquelle elle s'est constituée, et elle persiste jusqu'à ce qu'on ait modifié le milieu ; si l'on est parvenu à enlever tout ou partie du corps formé, la réaction se poursuit à nouveau jusqu'à un nouvel équilibre.

Un certain nombre d'expériences ont permis de concevoir et de réaliser la *réversibilité* de l'action des ferments.

Kastle et Lœvenhardt ont pu obtenir du butyrate d'éthyle en mettant en contact du suc pancréatique et un mélange d'acide butyrique et d'alcool méthylique.

Hanriot et Pottevin ont obtenu de la mono et de la trioléine synthétiques.

Croft Hill et Visser ont étudié la production de l'amidon par action de la maltase sur le maltose.

Bayliss a montré qu'une solution de polypeptides digérée par la trypsine, soumise de nouveau à l'action de cette diastase, présente au bout d'un certain temps une diminution de la conductivité électrique, ce qui démontrerait un processus synthétique.

Ces faits ne constituent pas des preuves absolues, directes, de la synthèse fermentative des albumines, mais ils démontrent nettement la réversibilité de l'action des ferments en général.

CHAPITRE II

FERMENTS PROTÉOLYTIQUES

I. — PEPSINE

La pepsine est le ferment protéolytique sécrété par la muqueuse de l'estomac. Elle fut découverte par Schwann (1834), qui lui donna son nom.

La pepsine existe dans les sécrétions gastriques de tous les vertébrés, mais les recherches de Klug et Wroblewski permettent de penser qu'en raison des différences des conditions d'activité de ces différentes sécrétions, leurs ferments ne sont point identiques.

On donne également le nom de pepsines à des ferments protéolytiques fonctionnant en milieu acide, que sécrètent les glandes digestives de certains invertébrés ; en particulier, Krukenberg la signale chez les crustacés et les gastéropodes, Fredericq, Bourquelot, chez les céphalopodes, où ce dernier l'a trouvée associée à la trypsine. Si l'on s'en rapporte aux expériences de Le Dantec et Verworn sur les digestions intracellulaires, la pepsine, ou un ferment très analogue, existerait dans le cytoplasma d'un grand nombre de protozoaires.

On a également décrit des pepsines végétales, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement. Tous ces différents ferments présentent des analogies nombreuses avec la pepsine des mammifères, mais, à l'heure actuelle, il est encore impossible de préciser le lien qui les unit.

La pepsine est sécrétée par les glandes en tubes ramifiés de l'estomac, dont les parois sont constituées par des cellules de bordures (délomorphes) et des cellules principales (adélo-

morphes). Ce sont ces dernières qui sécrètent la pepsine, les premières donnant naissance à l'acide chlorhydrique. Cette différenciation fonctionnelle se rencontre toujours chez les mammifères; chez les vertébrés inférieurs, on ne trouve qu'une espèce de cellules qui sécréteraient à la fois l'acide et le ferment.

Les glandes à pepsine sont irrégulièrement réparties dans l'estomac; elles sont très abondantes dans le grand cul-de-sac stomacal, beaucoup moins nombreuses, au contraire, dans la région pylorique; la méthode d'HAMBURGER permet facilement de déterminer la richesse relative en pepsine des différentes régions de la muqueuse de l'estomac.

La muqueuse stomacale ne sécrète pas la pepsine sous forme de ferment actif, mais sous forme d'une proenzyme, la *propepine* d'EBSTEIN et GRUTZNER, qui se rencontre dans les granulations des cellules glandulaires. Cette proenzyme est rapidement transformée en pepsine par les acides dilués.

Préparation de la pepsine. — Les procédés pour la préparation de la pepsine sont fort nombreux, mais quelques-uns seulement méritent de nous arrêter.

En premier lieu, il faut citer parmi les plus anciens et cependant les meilleurs, le procédé de BRÜCKE, qui fournit un principe d'une grande pureté relative; malheureusement, il n'est guère utilisable en grand et se restreint à peu près exclusivement au laboratoire. Il est basé sur la propriété que possèdent les enzymes d'être entraînés par les précipités qui se forment dans leur solution aqueuse. Le procédé de KÜHNE est fondé sur le même principe; mais KÜHNE se sert de la dialyse pour purifier la pepsine, tandis que, dans le procédé de BRÜCKE, on additionne la solution acide de cholestérine dissoute dans l'alcool éthéré; la cholestérine précipitée entraîne la pepsine; on recueille sur un filtre, on lave, on traite à l'éther, qui dissout et entraîne la cholestérine, et la pepsine demeure seule en solution aqueuse.

Le procédé de A. GAUTIER est très pratique et donne une pepsine d'une activité contrôlée et puissante. Pour cette préparation, on utilise la muqueuse de l'estomac de porc, de préférence à celle de mouton. Les muqueuses, obtenues par raclage, sont, au bout de trente-six heures, traitées par vingt fois leur poids d'eau contenant 6 ‰ d'acide sulfurique, à l'étuve à 45°C. On peut ajouter une trace d'acide sulfureux jusqu'à odeur à

peine sensible pour empêcher toute altération. On attend que la masse, d'abord trouble, devienne homogène, en abandonnant toutefois un dépôt rougeâtre, et qu'elle ne précipite plus par l'acide nitrique (5 gouttes d'acide par cm^3 de la liqueur de digestion). On retire à ce moment de l'étuve, on centrifuge pour séparer le dépôt et on sature par le carbonate de magnésie jusqu à ce qu'il n'y ait plus de dégagement sensible d'anhydride carbonique : la liqueur est ensuite concentrée à 40° C., au huitième environ de son volume ; on filtre et on ajoute du sulfate de magnésie en poudre fine (35 gr. pour 100 cm^3 de liqueur) tant qu'il se produit un trouble. Le précipité floconneux, qui tombe peu à peu au fond du liquide, est recueilli sur un filtre ou, de préférence, réuni par centrifugation ; il est lavé avec une solution concentrée de sulfate de magnésie, essoré avec soin sur biscuit de porcelaine, puis redissous dans le minimum d'eau et dialysé ; quand l'eau, qui passe extérieurement, ne contient plus de sulfate, on évapore dans le vide la liqueur dialysée. Ce procédé donne une pepsine très active; elle peut digérer jusqu'à vingt mille fois son poids de fibrine humide.

Le procédé anglais donne aussi de très bons résultats. Il est aujourd'hui, à cause de cela, employé d'une manière courante. Voici en quoi il consiste. On prend des muqueuses d'estomac de porc, de préférence; on les lave pour les débarrasser de leurs impuretés, mucus, sang, etc., et on les passe au laminoir de manière à les aplatir suffisamment. Cette indication n'est sous doute pas indispensable, mais elle paraît faciliter les opérations ; 30 kg. de muqueuses ainsi traitées sont placés dans un digesteur avec 36 litres d'eau distillée et 500 gr. d'acide chlorhydrique concentré et pur, à la température de 38°C. On agite fréquemment, et, au bout de six heures environ, la dissolution est complète. On suspend alors l'autodigestion et on laisse refroidir, en ayant soin d'ajouter à la masse 60 gr. de chloroforme et la quantité nécessaire d'acide sulfureux pour empêcher la putréfaction. Au bout de douze à vingt-quatre heures (suivant la température ambiante), on décante le liquide clair qui recouvre le dépôt et on filtre.

La solution claire filtrée, qui représente alors de 40 à 45 kg., est placée ou divisée dans des cuvettes de porcelaine peu profondes et concentrée à une température de 40-45°C. jusqu'à réduction du volume au tiers. On filtre de nouveau avec soin et on remet le tout en plateaux jusqu'à consistance pâteuse ou dessiccation complète. Ce procédé est celui dont on se sert sou-

vent pour la préparation des pepsines commerciales; mais, comme on le comprend facilement, la pepsine qu'il fournit renferme des proportions variables de syntonine, des albumoses et des peptones; cette pepsine est donc bien loin d'être pure, et son activité se ressent de cette particularité.

Si l'on tient à produire un ferment de titre élevé, très stable et se rapprochant de la pureté, il est nécessaire de recourir à d'autres procédés ou méthodes de laboratoire, tels ceux indiqués plus haut, de Brücke, Kühne et Gautier.

Propriétés physico-chimiques. Composition. — La pepsine se présente sous des aspects très variés, suivant qu'elle a été préparée par des procédés de laboratoire ou industriellement.

Dans le premier cas, c'est un produit amorphe, pulvérulent, blanc ou légèrement coloré en jaune; les produits commerciaux sont constitués, au contraire, par des poudres de couleur jaunâtre, des paillettes translucides ou opaques, des pâtes plus ou moins épaisses; ces différentes formes dépendent uniquement du mode d'évaporation et de dessiccation.

La pepsine est soluble dans l'eau, dans les solutions étendues de chlorure de sodium, dans les acides dilués.

La pepsine dite pure de Pekelharing est soluble dans l'acide chlorhydrique à 0,2 °/₀ et insoluble dans le même acide à 0,02 °/₀.

La pepsine est précipitée par les réactifs généraux de précipitation des substances protéiques; elle est précipitée par l'alcool fort.

La nature de la pepsine nous est encore inconnue; cependant il semble bien qu'elle soit constituée par une matière protéique.

Lorsqu'on dialyse ou lorsque l'on soumet au froid du suc gastrique pur, on voit se former un précipité formé de granulations blanchâtres qui sont constituées par de la pepsine pure, ne donnant plus la réaction du biuret, mais qui, par ébullition, se dédouble en nucléoprotéide, albumose lécithinée, et acide chlorhydrique. Cette pepsine en grain contient du chlore labile en combinaison organique. Nencki indique une proportion de 0,47-0,48 de chlore, Pekelharing 0,49 °/₀. D'après Frouin, ce chlore serait entièrement à l'état d'acide chlorhydrique libre.

Nencki et Sieber d'une part, Pekelharing d'autre part, ont obtenu des pepsines aussi pures que possible par dialyse de suc

gastrique. Celles-ci présentent une composition centésimale presque identique :

C = 51,26 H = 0,74 Az = 14,33 S = 1,5 (Nencki).

Malheureusement, l'étude des produits de dédoublement ne nous fournit aucun résultat permettant de fonder scientifiquement une hypothèse. Friedenthal et Niyamota ont montré que l'enlèvement du groupement nucléoprotéide à la pepsine ne détruit pas ses propriétés fermentaires; Pekelharing a obtenu une pepsine active ne contenant plus de noyau phosphoré. Hugounenq et Morel, qui ont fait l'hydrolyse de cette substance, ont identifié un certain nombre d'acides aminés et diaminés, mais n'ont pu tirer de leur association aucune conclusion.

Conditions d'activité de la pepsine. — La pepsine est un ferment *protéolytique*, c'est-à-dire susceptible de décomposer par hydrolyse les substances protéiques. Elle est capable d'agir sur l'ovalbumine et la gélatine; elle détermine la caséification du lait et la coagulation d'albumoses. Certains auteurs allemands voient dans ces réactions multiples l'effet d'une série de groupements fonctionnels fixés en une même molécule; mais, malgré les recherches de Nencki et Sieber sur les chaînes latérales de cette molécule, la question reste encore entière.

L'activité de la pepsine dépend de deux facteurs essentiels : la température et la réaction ; elle est en outre influencée, activée ou même arrêtée par divers composés minéraux ou organiques.

1. Température. — Les divers auteurs ne sont point d'accord sur la température optima d'action de la pepsine. Cette température n'est que l'un des termes de l'équation complexe traduisant cette action qui est fonction de l'origine de la diastase, de sa teneur, du taux de l'acidité du milieu, de la nature de l'acide et de la composition organo-minérale du milieu. Le chiffre donné par chaque auteur n'a donc de valeur réelle que pour les conditions expérimentales dans lesquelles il s'est placé.

Pour Petit, le maximum d'action est à 50° ; pour Hammarsten, de 40°. Ad. Mayer trouve ce maximum à 36° avec un milieu acide à 1,5 °/₀ d'HCl, et de 55° avec seulement 0,5 °/₀ d'HCl.

La température mortelle n'a pas été davantage fixée avec

plus de précision. Elle est située très peu au-dessus de la température optima d'action.

Ad. Mayer indique 55-60°, Biernacki 60°. Harlay, dans sa thèse, indique que la pepsine en solution perd son activité vers 60° et est totalement détruite vers 68°.

Comme tous les ferments, elle est beaucoup plus résistante à la chaleur sèche : on peut la chauffer, sans qu'elle perde ses propriétés, pendant quatre heures à 100° (Salkowski) ou à 110° pendant une heure (Schmidt).

Elle résiste fort bien aux basses températures et n'est pas détruite par un séjour de 15 minutes à — 160° (Ad. Beckel).

2. Réaction. — La pepsine n'est active qu'en milieu acide. Les alcalis la détruisent. Le suc gastrique neutralisé par de la soude ou un carbonate alcalin perd ses propriétés protéolytiques. Si on le rend à nouveau acide, il ne recouvre qu'une partie de son activité et son nouveau pouvoir dépend surtout du temps pendant lequel il est resté inactif (Tichomirow).

Le proferment de la pepsine, le pepsinogène, est beaucoup plus résistant vis-à-vis des alcalis.

Après de longues controverses, il est actuellement admis que l'acide chlorhydrique est l'acide normal du suc gastrique. La proportion de cet acide dans le suc normal varie suivant les espèces : 1 à 3 °/₀ chez l'homme, 5 °/₀ chez le chat, 4 à 6 °/₀ chez le chien.

Cet acide, d'après Cl. Bernard et Ch. Richet, se trouve tout au moins partiellement en combinaison organique; d'après Frouin, au contraire, il serait entièrement libre à l'état normal. Il est presque toujours accompagné dans l'estomac d'autres acides organiques, en particulier d'acide lactique, provenant soit des aliments, soit des fermentations subies par ces derniers (Richet, Al. Robin).

Un grand nombre d'expérimentateurs se sont évertués à déterminer quelle était la dose d'acide chlorhydrique la plus favorable à la digestion pepsique. Slis indique 1,25 °/₀, A. Petit 1,5 à 3 °/₀, Huppert et Schütz 2 °/₀.

Cette discordance provient peut-être de ce que les divers auteurs ont opéré sur des matières protéiques différentes.

Iscovesco, opérant avec de l'albumine d'œuf coagulée et une solution de pepsine à 1 °/₀, a constaté que la liqueur neutre ne digère pas du tout. La digestion ne commence qu'avec une acidité de 1,50 d'HCl °/₀, l'acidité optima est estimée entre 2 et 3 °/₀. Au delà, la digestion est retardée et elle s'arrête tota-

lement à 6 %. Avec du suc gastrique dialysé de chien, puis neutralisé et réacidifié, la digestion ne commence qu'avec 2 % d'acide chlorhydrique, elle s'améliore jusqu'à 4 à 6 %. Elle est ensuite retardée par des doses plus fortes, mais n'est totalement arrêtée qu'avec 25 % d'HCl.

Roger et Garnier ont examiné les variations simultanées de la pepsine et de l'acide chlorhydrique sur la digestion pepsique, et ils ont trouvé que : la dose optima d'acide varie avec la teneur en pepsine et que l'acidité doit augmenter proportionnellement avec la teneur en pepsine. Ils ont remarqué, en outre, qu'un excès d'acide gêne la digestion d'autant plus que la teneur en pepsine est plus faible.

Ils ont également mis en lumière qu'un excès de pepsine entrave la digestion. Pour un suc gastrique normal à 5 ‰ d'HCl, la proportion la plus favorable de pepsine est de 32 ‰. Dans l'hypochlorhydrie, un excès de pepsine n'est pas nuisible, il favorise au contraire la digestion.

L'acide chlorhydrique est l'acide qui, physiologiquement, sensibilise la pepsine, mais d'autres acides minéraux ou organiques peuvent lui être substitués ; cependant, il faut remarquer qu'à quantités moléculairement équivalentes, c'est l'acide chlorhydrique qui favorise le plus l'action de la pepsine. Selon Larin, après lui, se classent les acides oxalique, nitrique, sulfurique, puis les acides tartrique, citrique, lactique, formique ; enfin, les acides acétique, butyrique, valérianique. On a fourni des chiffres qui sont sans importance, étant donné qu'ils ne sont pas comparables en raison de la diversité des méthodes expérimentales utilisées.

3. Influence des composés minéraux et organiques sur la digestion pepsique. — Cette étude présente un intérêt immédiat pour le thérapeute et le pharmacien, car elle les renseigne sur les indications ou contre-indications des associations médicamenteuses pour l'administration de la pepsine.

Petit, Schütz, Levites se sont surtout occupés de l'influence des composés minéraux. Ils ont constaté que l'action empêchante des sels neutres était faible et que des doses de 4 à 8 % ne gênent pas la digestion. L'action des métaux est relativement faible ; ce sont ceux du groupe du fer qui paraissent posséder le pouvoir retardant le plus énergique.

L'action des acides est beaucoup plus énergique ; l'iode et le brome surtout sont des paralysants de la pepsine, l'acide borique est tout à fait inactif.

Les acides arsénieux et arséniques sont activants à très petites doses, légèrement paralysants à doses plus élevées (A. Petit).

Il ne paraît pas y avoir de relation entre le pouvoir d'arrêt des sels sur la protéolyse et leur pouvoir précipitant vis-à-vis des substances protéiques. C'est uniquement sur la pepsine que s'exerce l'action inhibitrice.

L'action des composés organiques utilisés comme antiseptiques ou comme agents dans la fabrication ou la constitution des préparations de pepsine, a fait l'objet de nombreux travaux dont nous ne rappellerons que les principaux.

Le chloroforme à petites doses favoriserait la digestion pepsique (Bertels, Dubs) ; il faut utiliser des doses élevées pour qu'il puisse exercer une action d'arrêt.

Le toluène abaisse légèrement le pouvoir pepsique (A. Grober).

L'action de l'alcool a été discutée parce que les auteurs ne se sont point placés dans les mêmes conditions expérimentales. La pepsine mise en contact de l'alcool perd tout ou partie de son pouvoir protéolytique ; l'atténuation de son activité est d'autant plus accentuée que le rapport de l'alcool au ferment est plus élevé, que le titre de l'alcool est plus fort, que le temps de contact est plus long.

D'après Petit, une solution de pepsine dans de l'alcool à 20° conserve entièrement ses propriétés ; Chassaing ne garantit l'activité que pendant six à huit mois.

Thibault trouve une atténuation de la pepsine dans de l'alcool à 12,5 °/₀ et une altération importante dans un milieu à 20 °/₀. D'après Bardet, au contraire, la chute du pouvoir protéolytique ne se produirait que dans un liquide contenant au moins 25 °/₀ d'alcool.

Selon d'autres auteurs, l'alcool introduit dans une digestion artificielle diminuerait toujours l'activité du ferment : cette diminution est faible avec des doses inférieures à 4 °/₀, elle augmente progressivement avec la concentration et la digestion complète devient impossible en présence de 8 à 10 °/₀ d'alcool. Il faut considérer ces chiffres comme approximatifs, car il importe de considérer le rapport de la quantité d'alcool à la quantité du ferment.

Laborde a constaté que la glycérine, l'alcool isobutylique, l'alcool méthylique, favorisent l'action de la pepsine ; au contraire, les alcools propyliques et les alcools supérieurs à poids moléculaires élevés sont plus nocifs que l'alcool éthylique lui-même (Linossier).

Agissent également comme retardateurs ou paralysants de l'activité pepsique : la mannite et la glucose (Laborde), l'aldéhyde formique (Bliss et Novy), le chloral, l'aldéhyde benzoïque, l'éther ordinaire, les acides aromatiques, le tannin, l'émétique, le tartrate ferrico-potassique, le tartrate sodico potassique (A. Petit).

Les sucres, d'après Sailer et Farr, retardent plus ou moins la digestion pepsique, la maltose beaucoup, la lactose fort peu.

Les antiseptiques de la série du phénol sont tous retardateurs plus ou moins (Petit).

La créosote serait particulièrement active (Birk); le thymol, par contre, serait inactif, aux doses faibles (A. Grober).

L'iodoforme agit peu (Birk, Van der Velde).

L'antipyrine et l'acétanilide sont peu retardatrices.

Les sels de morphine, de quinine, de strychnine sont sans action aux doses thérapeutiques (Wroblowski).

La caféine et la théobromine ont, au contraire, une action favorisante (Wroblowski), tandis que les infusions de thé et de café, en raison de leur teneur en tannin, retardent l'action pepsique.

La saccharine est un activant quelle que soit la dose de pepsine (Garnier et Roger).

On sait que les produits d'une réaction diastasique se comportent comme des paralysants de cette réaction, les produits des décompositions pepsiques des albuminoïdes ne font point exception à la règle (Sh. Lea). Les amino-acides, en particulier, exercent une action nettement retardatrice d'autant qu'ils contribuent, en outre, à la saturation de l'acide chlorhydrique.

A propos de l'action d'arrêt exercée par les produits de la réaction, se pose la question de l'inhibition ou, au contraire, de l'usure progressive du ferment. En ce qui concerne la pepsine, les récents travaux de Spineanu tendent à préciser que la pepsine agirait chimiquement et non par action catalytique pure.

Enfin, il faut signaler que Hahn et Sachs ont obtenu une antidiastase, l'antipepsine, existant dans le sérum sanguin et pouvant être extraite de la muqueuse stomacale.

Produits de la digestion pepsique. — Lorsqu'on met en contact de la fibrine en suspension dans une solution de pepsine acide et que l'on porte le tout au bain-marie ou à l'étuve réglée à 50°, on observe que la fibrine se gonfle, puis se fluidifie et finalement se dissout à l'exception d'un faible résidu. On assiste donc à une dissolution progressive de la protéine; le liquide

devient de plus en plus fluide, il filtre de plus en plus facilement et passe de plus en plus clair. Ces prises d'essais examinées au polarimètre présentent une diminution progressive du pouvoir rotatoire.

Les premières portions coagulent par la chaleur et précipitent par addition d'acide azotique; mais les dernières, celles obtenues après un contact suffisant, ne présentent plus ces deux réactions.

Le phénomène observé n'est donc pas une simple dissolution, un simple changement d'état de la fibrine, mais une transformation profonde en d'autres substances ne possédant plus les réactions de la protéine initiale.

Il s'est produit une dislocation de la matière protéique primitive, qui, par fixation d'eau, s'est fragmentée en molécules progressivement moindres.

Sous l'influence de l'acide, l'albuminoïde a tout d'abord été transformé en *acidalbumine* ou *syntonine* soluble dans les liqueurs acides et précipitable à nouveau par neutralisation. Par l'action de la pepsine, ce composé fixe de l'eau en donnant naissance à des *albumoses* ou *protéoses* solubles dans les solutions salines étendues et même pour quelques unes d'entre elles, les *hétéroprotéoses*, dans l'eau distillée, ne précipitant plus par la chaleur, mais totalement précipitables par le sulfate d'ammoniaque à saturation.

Ces protéoses ont été divisées en *protéoses primaires* (*protoprotéoses*, et *hétéroprotéoses*) et en *protéoses secondaires* (*deutéroprotéoses*), qui se différencient les unes des autres par leur degré d'insolubilité dans les solutions saturées de chlorure de sodium et aussi par leurs produits de décomposition. Ainsi, l'hétéroprotéose résultant de la digestion pepsique de la fibrine renferme 39 % de son azote total sous forme basique; elle fournit peu de tyrosine et d'indol, au contraire, elle est riche en leucine et en glycocolle; la protoprotéose, qui se forme en même temps, fournit beaucoup moins d'azote basique; elle donne beaucoup de tyrosine et d'indol et peu de leucine et de glycocolle.

Ces protéoses primaires correspondent à ce que, pendant longtemps, on a désigné sous le nom de *propeptones*.

L'action de la pepsine sur les albumines donne également des peptones pepsiques vraies (*amphopeptones*), corps solubles dans l'eau, dialysables, ne précipitant ni par la chaleur, ni par l'addition d'acides minéraux, ni par le sulfate d'ammoniaque à saturation, mais présentant encore la réaction du biuret.

D'après Kühne et Neumeister, les peptones constitueraient le dernier terme de la digestion pepsique et, s'il en était ainsi, ce caractère déterminerait une différence fondamentale entre l'action de la pepsine et celle de la trypsine. Hoppe Seyler avait cependant admis que la digestion pepsique prolongée aboutit à la production de produits cristallisables, et les recherches plus récentes de Lawrow, de Malfati, de Salaskin, de Zunz, montrent que l'action de la pepsine se poursuit jusqu'à la formation de corps amorphes que l'on a appelés *polypeptides* ou *peptoïdes*, constitués, d'après les travaux de Fischer, par des associations d'amino-acides ne donnant plus la réaction du biuret. Les mêmes auteurs ont même constaté la mise en liberté d'acides aminés libres, tels que leucine, alanine, tyrosine, lysine, constituant des produits cristallisables et *abiurétiques*.

La molécule albuminoïde par l'action de la pepsine ne passe pas successivement par les stades : protéoses, peptones, polypeptides; mais il s'en détache de nombreux fragments dont chacun ne contient plus qu'une partie des noyaux associés dans la molécule primitive. L'étude des protéoses a permis de reconnaître un grand nombre de ces corps et a en même temps montré que leur constitution était très différente, les unes contenant une faible proportion de soufre, par conséquent de cystine, les autres, au contraire, possédant des noyaux hydrocarbonés, etc.

Nous ne connaissons pas l'ordre d'apparition des multiples fragments fournis par la dissociation de la molécule albuminoïde ; il varie avec chaque substance considérée. C'est ainsi que E. Zunz a vu apparaître dès le début de la digestion des produits abiurétiques formés en même temps que les protéoses.

Les recherches récentes montrent donc que la digestion pepsique ne peut plus être considérée comme très différente de la digestion trypsique et qu'elle est susceptible de pousser aussi loin que cette dernière la dégradation de la molécule protéique. Elle s'en différencie cependant parce qu'elle marche plus lentement, qu'elle est impuissante à dédoubler un certain nombre de peptides (glycyl-tyrosine, dialanylcystine, leucyl-alanine, leucyl-leucine, etc.) (Fischer et Abderhalden) ; de plus, elle n'aboutit jamais à la formation de tryptophane.

Pendant la digestion physiologique les peptones mêmes ne se forment qu'en petite quantité. C'est ainsi que chez le chien la

digestion de la viande cuite pendant cinq à six heures donne 90 °/₀ de l'azote total à l'état d'albumoses et le reste à l'état de peptones et de polypeptides.

La digestion *in vitro* de la sérum-albumine cristallisée fournit après huit heures les 2/3 de l'azote total à l'état d'albumoses, le reste à l'état de peptones et de polypeptides; même après un mois de digestion les peptones ne constituent que la moitié, à peu près, des produits de la digestion.

Lorsqu'on soumet à la digestion pepsique des substances albuminoïdes autres que les protéines, elles subissent plus ou moins rapidement, entièrement ou partiellement, des décompositions variables suivant la matière considérée.

C'est ainsi que la pepsine n'attaque pas les *protamines*.

Elle digère les *histones* avec formation d'*histopeptones*.

Elle transforme les caséines par digestion prolongée en caséine-protéoses et laisse un résidu de paranucléine, plus riche en phosphore que la caséine-albumine. Physiologiquement, la digestion gastrique de la caséine est sans grand intérêt; cette substance ne séjourne pas assez longtemps dans l'estomac pour être attaquée; elle est seulement coagulée par la présure, qui se rencontre également dans le suc gastrique.

Les *vitellines* se conduisent semblablement et l'*ovovitelline* sous l'action de la pepsine laisse, comme résidu, l'*hématogène* de BUNGE, paranucléine ferrugineuse.

Avec les *nucléoprotéides*, la partie protéinique de la molécule est hydrolysée, mais la nucléine reste inattaquée.

Avec les *métalliprotéides* l'action est analogue; la globine, qui fait partie du groupe des histones, est hydrolysée; l'hématine reste inaltérée.

La pepsine transforme en *gélatoses* et en gélatine-peptones la *gélatine*.

Les *mucines* et les *mucoïdes* sont difficilement attaquées par la pepsine.

Le cartilage, qui renferme la *substance collagène* associée à l'*acide chondroïtino-sulfurique*, est lentement attaqué par la pepsine et laisse comme résidu la peptochondrine de SCHMIEDEBERG.

L'*élastine* est facilement dissoute par la pepsine.

Les *kératines* sont inattaquables par la pepsine.

La pepsine détruit l'amylase, la trypsine, la papaïne (BOURQUELOT, HARLAY). Enfin, elle agit sur elle-même (HERLITZKA) avec formation de peptones et perte de son activité.

La pepsine agit sur les *toxines*, la tuberculine, par exemple, dont elle détruit la toxicité (Kinghorn).

Mesure de l'activité pepsique. — La mesure de l'activité pepsique s'impose dans diverses circonstances, soit qu'il s'agisse pour le physiologiste d'apprécier l'activité d'un suc organique, pour le chimiste d'apprécier la valeur d'un suc gastrique normal ou pathologique, pour le pharmacien de vérifier le titre d'une pepsine médicinale. Pour cela, on a préconisé un grand nombre de méthodes; les unes sont purement empiriques et ne conduisent qu'à des résultats approximatifs; d'autres, plus complexes, sont scientifiques et ont permis d'énoncer la loi d'action de la pepsine. Cette loi est due aux expériences de E. Schütz et de Borissow et peut s'énoncer ainsi : *La vitesse de digestion est proportionnelle à la racine carrée de la quantité du ferment.*

Huppert et Schütz ont, en outre, indiqué que la rapidité de la réaction était directement proportionnelle à la quantité de l'albumine mise en œuvre, à la racine carrée de la quantité de ferment, du temps et de la concentration de l'acide. Malgré ces corrections, d'après O. Gross, les résultats seraient encore entachés d'erreur.

Nous rappellerons simplement qu'on a mesuré chimiquement l'activité pepsique par la méthode de Mett : des tubes capillaires de verre sont remplis par aspiration d'albumine d'œuf que l'on fait coaguler à 86° et que l'on met à digérer par petits fragments pendant six heures à 38°. On mesure la quantité digérée : le nombre de millimètres d'albumine dissoute dans le même temps donne la mesure du pouvoir digestif.

Thomas et Weber font digérer une solution de caséine dans de l'acide chlorhydrique à 1 °/₀ (5 gr. pour 250 cm³). Après une heure, on précipite par le sulfate de soude la caséine non digérée; on recueille le précipité; on le dessèche et on le pèse.

Les pharmaciens doivent vérifier le titre de leurs pepsines par la méthode indiquée par le Codex de 1908 :

Pepsine (dix centigrammes)	0 gr. 10
Eau distillée (cinquante-huit grammes cinquante centigrammes)	58 gr. 50
Acide chlorhydrique dilué (un gramme cinquante)	1 gr. 50
Fibrine desséchée (deux grammes cinquante)	2 gr. 50

Dans un flacon à large ouverture, introduisez la fibrine, l'eau distillée et l'acide chlorhydrique dilué; placez ensuite ce flacon dans une étuve ou un bain-marie chauffé à + 50°, jusqu'à ce que le mélange ait atteint cette température; ajoutez alors la pepsine; faites digérer pendant six heures en ayant soin au début d'agiter fréquemment jusqu'à dissolution complète de la fibrine et ensuite toutes les heures environ ([1]).

Laissez refroidir et filtrez.

10 cm³ de la liqueur ainsi obtenue ne doivent pas à la température ordinaire se troubler par addition de vingt gouttes d'acide azotique officinal.

Dans cet essai, on peut remplacer la fibrine *désséchée* par 10 gr. de fibrine *essorée*; il faut alors réduire à 51 gr. la proportion d'eau distillée.

Formes commerciales. Préparations. — Le Codex de 1908 admet pour la pepsine les formes suivantes : pâte épaisse, poudre et paillettes translucides ou opaques; leur obtention dépend uniquement de leur mode d'évaporation ou de dessiccation.

En outre, il indique l'emploi des mélanges de pepsine et d'amidon (pepsine amylacée) et de pepsine et de sucre de lait (pepsine lactosée), ces mélanges devant être réalisés en proportions telles que 0 gr. 25 de ces préparations puissent répondre à l'essai précédent.

Dans la pratique on emploie des pepsines qui, suivant leur présentation, se prêtent d'une manière plus facile que les préparations officinales aux multiples nécessités des prescriptions médicales ou bien encore aux vues ou aux besoins particuliers de quelques spécialistes.

Parmi les sortes sous lesquelles se présente la pepsine, citons : la pepsine *en paillettes*, qui revêt un aspect très flatteur, mis à profit pour la vente en nature; les pepsines *en poudre*, le plus souvent de titre élevé, utilisées surtout pour la confection de cachets de faible volume; les pepsines *granulée*, *grablée* et *vermicellée*, dont le principal avantage est d'être bien accueillies du public; enfin, les pepsines *fluides*, créées par l'un des auteurs en 1894, qui constituent l'une des formes nouvelles du ferment et qui ont pris en peu de temps sur le marché une

1. La fibrine désignée par le Codex est la fibrine de porc lavée, essorée à la main, desséchée à 40°, soit à l'étuve, soit dans un courant d'air sec, puis, pulvérisée.

grande et légitime vogue, grâce aux précieuses facilités qu'offre leur emploi.

La pepsine fluide est, en effet, devenue aujourd'hui d'un usage général pour toutes les préparations pepsiques liquides. Elle se présente sous forme d'un liquide sirupeux, de belle coloration jaune ambrée, d'odeur animalisée très faible, de saveur franchement acide et sucrée à la fois, par suite de la présence de la glycérine comme agent de conservation. Son pouvoir hydrolysant offre une stabilité suffisante et sa fabrication dérive généralement d'une pepsine à titre très élevé, obtenue suivant les méthodes de laboratoire.

Cependant cette forme fournit parfois, au bout d'un certain temps, un dépôt blanchâtre, constitué par des acides aminés (tyrosine) provenant de l'action de la pepsine, peut-être sur elle-même, mais certainement sur le substratum protéique, qui l'accompagne (Delaunay et Bailly).

Le précipité formé, possède lui-même une grande activité protéolytique.

Une seule préparation galénique de pepsine est inscrite au Codex de 1908, c'est l'élixir de pepsine ; mais on trouve dans les formulaires et les traités de thérapeutique un grand nombre de formules qui sont susceptibles d'être avantageusement prescrites. L'élixir de pepsine du Codex doit être ainsi préparé :

Pepsine (vingt gr.).	20 gr.
Eau distillée (deux cent quatre-vingts gr.). .	280 gr.
Vin de Lunel (cinq cents gr.).	500 gr.
Glycérine officinale (deux cents gr.)	200 gr.

Délayez la pepsine dans l'eau distillée, ajoutez le vin de Lunel, puis la glycérine. Mélangez et laissez en contact pendant dix jours au minimum, en agitant de temps en temps. Filtrer au moment du besoin.

L'activité de l'élixir de pepsine diminuant avec le temps, on doit toujours s'assurer qu'il répond toujours à l'essai fait sur 10 gr.

Cette formule est différente de celle du Codex de 1884. On a diminué, avec juste raison, la teneur en alcool et assuré la conservation au moyen de la glycérine.

Les médecins prescrivent assez souvent la pepsine sous forme de cachets. Il y a lieu d'administrer simultanément un acide et jamais un alcalin.

On peut prescrire :

CACHETS DE PEPSINE.

Pepsine paillettes	} ââ	0 gr. 50.
Acide citrique pulvérisé		

Prendre après chaque repas deux cachets.

La pepsine étant hygroscopique, ne préparer qu'un petit nombre de cachets à la fois.

Certains médecins prescrivent l'association de la pepsine avec la pancréatine ou la papaïne. Ces ferments sont détruits par l'action de la pepsine. La Pharmacopée des Etats-Unis signale cette incompatibilité.

La forme pilulaire ou capsulaire sera rejetée pour un médicament qui doit agir rapidement dans la digestion gastrique.

Voici cependant une formule assez souvent prescrite :

PILULES DE PEPSINE (Dorvault).

Pepsine extractive du Codex, titre 100 . .	10 gr.
Acide citrique.	0 gr. 50
Poudre de guimauve.	Q. S.

pour faire 100 pilules toluisées, à prendre 5 après chaque repas.

Les tablettes et les saccharolés constituent des formes meilleures et faciles à administrer.

TABLETTES DE PEPSINE (Dorvault).

Pepsine extractive du Codex	100 gr.
Sucre glace	1.000 gr.
Mucilage adragant à l'eau de fl. d'or. . . .	Q. S.

Faire des tablettes de 1 gr. renfermant chacune 0 gr. 10 de ferment. Cinq à dix après le repas.

SACCHAROLÉ DE PEPSINE.

Pepsine extractive en pâte, titre 100 . . .	10 gr.
Sirop de limon	Q. S.
Acide chlorhydrique officinal.	0 gr. 50

Pour obtenir une pâte filante à incorporer à :

Sucre semoule.	95 gr.

Faire dessécher vers 40°.

Parmi les formes liquides les plus employées, il faut citer les gouttes de pepsine.

On prescrit les pepsines fluides, titre 50, ou titre 100 :

1° Pepsine fluide, titre 50, de 30 à 60 gouttes après le repas ou encore une cuillerée à café, à prendre dans deux doigts d'eau froide ou tiède, sucrée à volonté. Cette pepsine n'est pas *officinale* et ne doit être donnée que sur ordonnance du médecin, qui conserve *toujours* son droit de prescription.

2° *Pepsine fluide, titre 100.* — Mêmes indications pour une action digestive plus grande.

Les sirops de pepsine, quoique fermentescibles et de mauvaise conservation, ont joui d'une grande vogue et sont encore employés :

SIROP DE PEPSINE (Boudault).

Pepsine pure	10 gr.
Eau	30 gr.
Sirop de cerise	170 gr.
Acide citrique.	2 gr.

Dissoudre la pepsine dans l'eau froide et ajouter au sirop acidulé. Chaque cuillerée à soupe représente 1 gr. de pepsine.

SIROP DE PEPSINE.

Pepsine extractive fluide, titre 100.	2 gr
Sirop simple	93 gr.

Mêlez et ajoutez :

Alcoolat de Garus	5 gr.

Une à deux cuillerées à soupe après le repas.

SIROP DE PEPSINE (faible).

Pepsine extractive fluide, titre 100.	1 cm^3
Glycérine pure à 30°	19 gr.
Sirop de cerise.	80 gr.

Deux cuillerées à soupe après le repas.

Sirop de pepsine (très actif).

Pepsine extractive fluide, titre 100	10 gr.
Glycérine pure à 30°	14 gr. 50
Acide chlorhydrique officinal	0 gr. 50
Sirop de cerise.	75 gr.

Mêlez.

A prendre par deux cuillerées à soupe après le repas. (Chaque cuillerée contient 2 gr. de ferment.)

Le vin de pepsine qui existait au Codex de 1884 a été supprimé; cependant un certain nombre de praticiens le recommandent encore.

Voici quelques formules assez souvent utilisées :

Vin de pepsine.

Glycérine pure à 30°	20 gr.
Vin blanc de Lunel.	75 gr.
Pepsine extractive fluide, titre 100.	5 gr.

Mêlez et filtrez après quelques jours de contact. Un demi-verre à vin fin après le repas.

Vin de pepsine (Codex 1884).

Pepsine extractive.	20 gr.
Vin blanc de Lunel	1.000 gr.

Dissoudre, laisser en contact vingt-quatre heures et filtrer.

Pour rendre la préparation plus facile, remplacer la pepsine extractive en pâte par la pepsine liquide, titre 50.

Vin antidyspeptique.

Pepsine extractive fluide, titre 100	20 gr.
Acide chlorhydrique.	L gouttes.
Glycérine à 30°	50 gr.
Vin de Muscat.	230 gr.

Laisser en contact quelques jours et filtrer.

Un demi-verre à vin fin après les repas.

VIN EUPEPTIQUE (Monin).

Pepsine acide	10 gr.
Diastase	5 gr.
Vin de Chypre	1.000 gr.

Mêlez. Un verre à liqueur après le repas.

Nota. — Il conviendrait de remplacer la diastase, dont l'activité disparaît rapidement au contact de la pepsine, par une dose égale de ce dernier ferment prise séparément.

En dehors de l'élixir du Codex, il existe un certain nombre de préparations similaires d'un usage courant, comme par exemple :

ELIXIR DE PEPSINE (Corvisart).

Sirop de cerise	60 gr.
Alcoolat de Garus	45 gr.
Eau distillée	45 gr.
Pepsine acidifiée Q. S. pour 10 doses.	

Agitez souvent, et après vingt-quatre heures de contact, filtrez. Un verre à liqueur pendant le repas.

ELIXIR DE PEPSINE (très actif).

Sirop simple	38 gr.
Vin blanc de Lunel	47 gr.
Cognac vieux	10 gr.
Pepsine extractive fluide, titre 100	5 gr.

Un demi-verre à vin fin après le repas.

ELIXIR DE PEPSINE (Mialhe).

Pepsine amylacée, titre 40	6 gr.
Eau distillée	24 gr.
Vin blanc de Lunel	54 gr.
Sucre blanc	30 gr.
Alcool de vin à 33°	12 gr.

Filtrez après vingt-quatre heures de contact; une cuillerée à soupe égale 1 gr. de pepsine amylacée. Une à deux cuillerées à soupe après le repas.

Nota. — Signalons l'avantage qu'il y a à remplacer la pepsine

amylacée par la pepsine extractive du Codex : chaque cuillerée à soupe représente en ce cas 40 ctgr. de pepsine, titre 100.

On reproche aux vins et aux élixirs d'être des préparations infidèles en raison de l'atténuation du pouvoir fermentaire de la pepsine par l'alcool et le tannin qu'ils renferment. Cette critique est fondée, mais il ne faut pas l'exagérer et se souvenir que c'est seulement au bout de plusieurs mois que l'activité de la préparation est sensiblement diminuée. Il suffit donc de ne pas les préparer trop longtemps d'avance. Pour A. Robin, lorsqu'ils sont bien préparés, les élixirs constituent la meilleure forme pharmaceutique pour l'administration de la pepsine chez les dyspeptiques hyposthéniques.

Voici encore quelques formules dans lesquelles il n'entre pas d'alcool, mais dont la conservation temporaire est assurée par la glycérine et l'acidité du milieu :

Solution pepsique (très active).

Pepsine extractive fluide, titre 100.	10 gr.
Acide chlorhydrique	2 gr.
Glycérine à 30°.	30 gr.
Eau distillée	60 gr.

Dans les dyspepsies par insuffisance, une cuillerée à soupe après le repas, à prendre dans un demi-verre d'eau sucrée froide.

Potion eupeptique (Priot).

Eau distillée	30 gr.
Sirop de limon.	30 gr.
Glycérine à 30°.	20 gr.
Pepsine extractive	2 gr.
Acide lactique	XX gouttes.

Dans les dyspepsies infantiles : une cuillerée à café ou à dessert, une à deux fois par jour, suivant l'âge.

Mixture toni-digestive (très active).

Glycérophosphate acide de chaux.	10 gr.
Teinture de noix vomiques.	1 gr.
Rhum vieux.	10 gr.
Pepsine extractive fluide, titre 100	10 gr.

Glycérine pure	24 gr.
Sirop de framboise.	75 gr.
Vin blanc de Graves.	120 gr.

Mêlez et filtrez après contact de quelques jours.
Un verre à vin fin après le repas.

Potion antidyspeptique
(pour enfants, spécialement pour les nourrissons).

HCl officinal	II gouttes.
Pepsine fluide, titre 100.	1 cm^3
Sirop de fleurs d'oranger	20 gr.
Eau distillée	30 gr.

Une petite cuillerée à thé deux fois par jour.

Incompatibilités. — Il est un grand nombre de médicaments que l'on ne peut donner en même temps que la pepsine, car ils sont de véritables antagonistes.

Citons d'après A. Robin : la *créosote*, le *chloral*, le *sublimé corrosif*, le *tannin*, l'*acide gallique*, les *sels de fer solubles*, l'*atropine*, le *phénol*, les *bromures*, les *iodures*, le *quinquina* et ses extraits, le *ratanhia*.

Si l'on doit recourir à l'emploi de ces médicaments, il faudra les donner le plus loin possible des repas.

Indications thérapeutiques. — Le rôle que joue la pepsine dans la digestion gastrique, et par conséquent dans la nutrition générale, tient en puissance toutes ses applications thérapeutiques.

L'utilité de ces applications n'a pas toujours été évidente, aux yeux de certains praticiens, mal renseignés sur le rôle des enzymes et les conditions de leur activité. Aujourd'hui, au contraire, l'importance médicamenteuse de la pepsine croît à mesure qu'on se rend mieux compte de l'action des ferments en général; aussi, malgré des attaques irraisonnées dont son emploi a été l'objet de la part d'expérimentateurs, qui lui demandaient, en l'employant mal d'ailleurs, plus et autre chose que ce qu'elle pouvait donner, la pepsine demeure t-elle un agent thérapeutique d'incontestable valeur et de première nécessité.

D'une manière générale, toutes les fois que la quantité du

suc gastrique et la proportionnalité respective de ses éléments protéolytiques, pepsine et acide chlorhydrique, cessent d'être normales, la pepsine est indiquée. En effet, la pepsine est sécrétée par l'organe à l'état de *propepsine* ou *pepsine indifférente* et ne se transforme en pepsine active que sous l'influence de la sécrétion parallèle de l'acide chlorhydrique. Si donc la sécrétion chlorhydrique baisse, la quantité de pepsine active baisse aussi, sans que celle de la propepsine soit atteinte dans les mêmes proportions. Or, dans ce cas, relever l'acidité gastrique ne suffit pas toujours, et l'expérience clinique montre que l'administration de pepsine acide réussit généralement beaucoup mieux. L'examen du chimisme gastrique et la connaissance des rapports d'acidité sont absolument démonstratifs à cet égard.

Deux grands groupes d'affections sont donc sous la dépendance directe de la médication pepsique : les *dyspepsies* et les *gastrites*.

Dans l'hyperchlorhydrie, l'activité du milieu gastrique est souvent si forte qu'elle inhibe complètement l'action protéolytique : c'est ce que l'on constate notamment dans les dyspepsies hypersthéniques (A. Robin). Il faut alors administrer la pepsine, dont la sécrétion est en déficit notoire.

Il en est de même dans l'hyposthénie et dans les types hypochlorhydriques quand la transformation de la pepsine est très incomplète. Mais alors il est nécessaire de relever aussi, dans une mesure que fixe le chimisme gastrique, l'acidité du milieu.

A ces formes diverses de dyspepsies, il faut joindre, d'une part, les dyspepsies infantiles, et d'autre part, les pepsinuries (qu'elles soient hypersthéniques ou hyposthéniques), quand il a été expérimentalement constaté que la pepsine médicamenteuse n'augmente pas dans l'urine pendant l'activité digestive, la pepsinurie du jeûne étant en quelque sorte normale (A. Robin et Dérome).

Les catarrhes, les gastrites sont des états lésionnels de l'estomac dans lesquels la destruction des glandes pepsinifères est plus ou moins avancée. Parfois même, l'organe est réduit à n'être plus qu'une poche inerte, où aucune sécrétion psychique ou chimique ne se produit. L'administration de la pepsine acide est alors des plus utiles, car, grâce à elle, l'estomac est transformé en une sorte de vase à digestion artificielle parfaitement satisfaisante, si l'on a soin d'établir le rapport

convenable entre l'acidité et le ferment et aussi la quantité des aliments ingérés; de plus, il va sans dire que les aliments doivent être réduits en pulpe absolument fine.

A ces deux groupes d'affections bien définies, il faudrait peut-être joindre les maladies où la suralimentation est employée, à défaut de moyens plus rationnels et plus sûrs, comme par exemple, la tuberculose, car la suralimentation détermine souvent, au bout d'un temps variable, la dyspepsie par surmenage et épuisement de la fonction glandulaire. On peut y remédier en administrant des doses faibles et proportionnellement croissantes de pepsine acide, et on a alors grande chance de voir cesser les accidents.

A quelle dose convient-il d'administrer la pepsine ? Il ne saurait y avoir à cet égard de règles absolues, attendu que tout dépend de la qualité et de la quantité du suc gastrique, et aussi de la masse des aliments ingérés. Néanmoins, on peut dire, avec Linossier, que les doses de pepsine jusqu'ici prescrites sont, la plupart du temps, tout à fait insuffisantes et sans aucun rapport judicieux avec les fonctions physiologiques; de là, les échecs qui ont pu jeter un discrédit momentané sur la médication pepsique. Dans les cas moyens, et quand l'alimentation n'est pas trop réduite, on doit recourir à des doses quotidiennes de 2 et 4 gr. de pepsine très active, titre 200. Mais, comme le recommande justement le professeur A. Robin, le médecin doit toujours tenir compte de la nature et de la quantité des aliments, de l'état du chimisme gastrique, et indiquer sur son ordonnance le titre de la pepsine à employer, puisque ce titre règle l'amplitude du pouvoir protéolytique.

II. — PANCRÉATINE

Généralités. — On désigne, sous le nom de *pancréatine*, l'ensemble des principes actifs que renferment les sucs pancréatiques physiologiques, ou artificiels, c'est-à-dire les macérations aqueuses, ou les extraits glycérinés de la glande, ou bien encore la substance que l'on parvient à isoler de ces dernières préparations, soit par précipitation, soit par évaporation directe.

Sans nous arrêter ici à la physiologie si complexe du pancréas, ni, par conséquent, à la question de l'indépendance des

granulations zymogéniques et des ferments (Wertheimer et Laguesse) et de l'influence de la rate, — développements qui seraient absolument en dehors du cadre que nous nous sommes tracé, — nous dirons seulement que les pancréatines renferment un certain nombre d'enzymes :

a) La *trypsine*, hydrolase protéolytique, qui pousse le dédoublement des albuminoïdes plus loin que la pepsine ;

b) L'*amylopsine*, ou diastase pancréatique, qui se comporte vis-à-vis des féculents comme la ptyaline de la salive, ou l'amylase du malt ;

c) La *stéapsine* (pancréatolipase de Hanriot et Camus), qui émulsionne et saponifie les graisses et dédouble les éthers en leurs constituants acide et alcool ;

d) La *présure*, dont W. Roberts et Sydney-Edkins ont signalé l'existence dans les extraits aqueux du pancréas du porc, du bœuf et du mouton, extraits qui coagulent le lait en milieu neutre ou légèrement alcalin ; cette présure est accompagnée d'une *caséase* ;

e) Une *oxydase* et une *réductase*, découvertes par Lépinois. La réductase augmenterait pendant le repos de la glande, l'oxydase, au contraire, pendant l'activité fonctionnelle. Ces deux ferments se retrouvent aussi bien dans les extraits aqueux ou glycérinés du pancréas que dans les pancréatines bien préparées, comme nous l'avons établi d'autre part. La réductase transforme instantanément la quinone en hydroquinone, fait virer au vert le bleu de méthylène et transforme le permanganate en sesquioxyde de manganèse. L'oxydase transforme, au contraire, l'hydroquinone en quinone. Les pancréatines préparées par neutralisation, à l'aide du bicarbonate de magnésie, renferment surtout des oxydases, celles qui ont été acidifiées par de très faibles doses d'acide chlorhydrique, des réductases ;

f) Le ferment *glycolytique* dont Lépine a admis l'existence pour expliquer le diabète grave, qui est la conséquence des lésions profondes et généralisées du pancréas, — ferment que jusqu'ici l'on a vainement tenté d'isoler.

Nous commencerons tout d'abord par l'exposé des propriétés diverses et des conditions d'activité respectives des trois enzymes principaux, puis du principe fermentaire total, la pancréatine ; à la suite, nous ajouterons les données essentielles sur ces curieux *ferments des ferments*, ou *kinases*, que Pawlow et Delezenne nous ont dévoilés comme si efficaces sur

l'activité de la trypsine pancréatique, qui même serait impuissante — ou inactive — en dehors de leur présence.

La trypsine.

Le Codex confond la trypsine avec la pancréatine, ou tout au moins il ne connaît qu'un produit : la pancréatine.

La trypsine est le ferment protéolytique du suc pancréatique. Elle constitue le représentant typique des ferments qui hydrolysent les matières protéiques, jusqu'aux acides aminés et jusqu'aux polypeptides.

Ce ferment se caractérise par la propriété d'hydrolyser d'une façon élective certains polypeptides synthétiques.

On trouve ce ferment dans les sécrétions et le tissu pancréatiques à l'état de *protrypsine* ou de *trypsinogène*, facilement transformable en ferment actif par des activateurs appropriés. Delezenne et Frouin ont mis en évidence l'absence complète de pouvoir protéolytique dans le suc pancréatique physiologique. Ce suc ne devient actif que par l'action de l'*entérokinase*.

Des ferments analogues à la trypsine, qu'on désigne sous le nom de *tryptases*, se trouvent chez tous les animaux vertébrés.

On trouve de la trypsine dans la rate et dans d'autres organes, dans le côlon, dans les leucocytes et dans le sang des leucémiques ; dans les urines, dans les crachats des phtisiques, dans l'œuf de poule.

Albertoni et Fermi ont rencontré ce ferment chez le fœtus.

Hedin l'a trouvé dans le sérum normal, ou tout au moins il a constaté que ce sérum contient un ferment capable, en milieu acide, d'hydrolyser la caséine, la gélatine ou la sérum-albumine coagulée, mais incapable de dédoubler la globuline ou le blanc d'œuf coagulé.

Propriétés physico-chimiques et conditions d'activité. — L'analyse élémentaire de la trypsine ne nous apprend rien sur sa constitution, car les analyses ont toujours porté sur des mélanges.

Elle est soluble dans l'eau, dans la glycérine hydratée, dans l'alcool faible, dans les solutions salines étendues ; précipitée, au contraire, par l'alcool fort et le sulfate de soude à saturation.

La trypsine très pure est extrêmement sensible à la température. BIERNACKI constate qu'à 45° elle est fortement affaiblie; qu'à 50°, au bout de cinq minutes, elle est détruite d'une façon complète.

MAYS et VERNON ont trouvé une thermo-labilité plus grande. Déjà à la température ordinaire, la trypsine perd une partie de son pouvoir, et s'atténue très rapidement à 40°.

En solution neutre ou très légèrement alcaline, le ferment est tué à 45°.

La présence dans le liquide d'albumine, d'albumose, et encore d'acides aminés protège la trypsine contre la température. Le trypsinogène, c'est-à-dire le pro-ferment, est moins thermolabile que la trypsine.

L'activité protéolytique de la trypsine est fonction de la température et de la réaction; elle est modifiée, exaltée ou entravée par la présence de diverses substances minérales ou organiques.

La température optima d'action est voisine de 40°.

La trypsine agit en milieu alcalin, neutre au tournesol et même légèrement acide.

On donne comme optima une réaction alcaline comprise entre 0,2 et 0,3 °/₀ de carbonate de soude, le maximum étant fixé un peu au-dessous de 1 °/₀.

Le suc pancréatique est naturellement alcalin. BAYLISS et STARLING donnent cette alcalinité comme égale à celle d'une solution décinormale de carbonate de soude.

D'après les recherches de DIETZE et de KANITZ, le maximum d'intensité de son action s'observe avec les alcalins et alcalino-terreux dans des solutions alcalines correspondant à une concentration en ions OH de 1/20 à 1/200 normal.

Comme pour toutes les diastases, il existe pour la trypsine des corps favorisant son action ou, au contraire, la retardant et l'empêchant.

Tous les acides minéraux ou organiques retardent son action; si le taux d'acide dépasse 0,05 d'acide chlorhydrique, elle est inactive (KÜHNE).

L'acide cyanhydrique seul semble sans action sur elle, de très petites quantités l'activent même (SASMELI).

L'acide carbonique, d'après CHIERBECK, l'active en milieu alcalin et la gêne en milieu acide.

Les sels halogénés des métaux alcalins sont tous empêchants, mais peu. L'oxalate de soude l'est davantage, les sulfates alcalins plus encore. Le borate de soude est sans influence; les

phosphates alcalins l'activent. Le chlorure de sodium paralyse son action en milieu acide et la favorise en milieu alcalin (H. R. Weiss).

Les bases organiques comme la nicotine, la conine, l'atropine accélèrent son action; au contraire, la morphine, la vératrine la retardent.

Le chloroforme, le toluène, le thymol n'ont pas d'action marquée.

L'alcool est un empêchant de l'action de la trypsine.

Le sérum des animaux est antitrypsique (Fermi, Camus et Gley); Achalme a même mesuré ce pouvoir.

D'après les recherches de Delezenne, l'action antiprotéolytique du sérum sanguin serait due à une action antikinasique. Cette production d'antikinase peut constituer un mode général de défense des organismes vis-à-vis de l'action protéolytique de la trypsine.

La loi d'action de la trypsine est encore mal définie, quant au rapport de la vitesse de digestion et de la quantité du ferment. Pour Pawlow, la loi de Schutz et Borissow est applicable dans toute sa rigueur à la trypsine : la vitesse de digestion serait proportionnelle à la racine carrée de la quantité du ferment, mais les expériences de Bayliss, Starling et celles d'Hedin infirment cette loi : si, pour de petites quantités et au commencement de la digestion, l'effet est proportionnel à la quantité de trypsine, il n'en est plus de même ultérieurement, et, pour de grandes quantités, il y a une chute très notable.

Enfin, par rapport à la quantité de substances à transformer, la vitesse de la digestion pour l'unité de substance en jeu augmente, quand diminue la quantité totale de celle-ci et, finalement, elle devient constante.

Victor Henri et Larguier des Bancels ont étudié la marche de la digestion trypsique par la méthode de la conductibilité électrique. Avec la caséine et la gélatine, pendant les premières heures de la digestion, la variation de conductibilité peut être représentée par la loi logarithmique. On sait que la loi d'action est la même pour les ferments des hydrates de carbone.

Préparation de la trypsine. — Martin Jacoby hache des pancréas de bœuf et les soumet à l'autolyse dans une étuve à air chaud pendant plusieurs semaines. Ensuite, il sépare les parties non dissoutes par filtration; la partie liquide reste pendant

quelques minutes dans l'étuve, puis elle est saturée de sulfate d'ammoniaque jusqu'à la concentration de 65 °/₀. On laisse au repos pendant plusieurs heures, on filtre et on sature le liquide filtré avec du sulfate d'ammoniaque.

Le précipité ainsi obtenu est lavé avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, dialysé et finalement dissous dans une solution à 1 °/₀ de chlorure de sodium.

MAYS a essayé à plusieurs reprises, par différentes méthodes, d'arriver à extraire du pancréas un produit absolument privé d'albumine. Il recommande de pratiquer la précipitation fractionnée par le sulfate de magnésie à la température de 40°. On obtient de la sorte une partie importante du ferment.

SCHWARZSCHILD a obtenu une solution de trypsine très active et ne donnant pas la réaction du biuret par la méthode suivante :

Le pancréas de bœuf est haché et pulpé finement; on lui ajoute un peu de carbonate de soude et une petite quantité de toluène. Ce mélange est agité dans un agitateur d'une façon très énergique, puis on l'abandonne à l'autolyse pendant cinq à six jours. On passe ensuite le tout à travers un linge et on filtre jusqu'à ce qu'on obtienne un liquide clair.

Pour enlever ensuite à ce liquide les protéines qui s'y trouvent, on précipite par l'acétate d'urane, et aussitôt après, pour que la réaction reste alcaline, on ajoute du phosphate de soude.

Le précipité qui se forme et qui est très abondant, contient la trypsine, qui est séparée par filtration; on la mélange dans un mortier avec une solution à 0,02 °/₀ de carbonate de soude, qui s'empare du ferment, si on prend la précaution de laisser le précipité macérer pendant douze heures; au bout de ce temps, on filtre, et on obtient la trypsine.

Action de la trypsine sur les protéines. — Lorsqu'on soumet une protéine à l'action d'une solution artificielle de trypsine dans les conditions favorables de température et d'alcalinité, on voit qu'elle se désagrège peu à peu et se dissout en laissant généralement un faible résidu insoluble.

Les premières phases de la transformation subie par la substance protéique ne sont pas absolument semblables à celles décrites à propos de la digestion pepsique; en particulier, on n'assiste pas au gonflement de la substance. Très rapidement, la matière est plus profondément attaquée et l'on

voit apparaître des albumoses identiques aux albumoses pepsiques et, comme elles, subdivisibles en fractions plus ou moins nombreuses.

Ces albumoses primaires disparaissent très vite du milieu, où on ne trouve plus que des *deutéroprotéoses* et des peptones.

Un peu plus tard, on voit apparaître dans la liqueur des masses blanchâtres constituées par de nombreuses et fines aiguilles cristallines. Ce sont des cristaux de *tyrosine*. Par concentration de la liqueur on obtient des cristaux de *leucine*.

Si la digestion est prolongée et si l'on soumet le liquide à l'analyse, on peut séparer une série de corps cristallisables, ne possédant plus aucune des propriétés de l'albumine primitive ni des peptones, constitués par des acides aminés et diaminés.

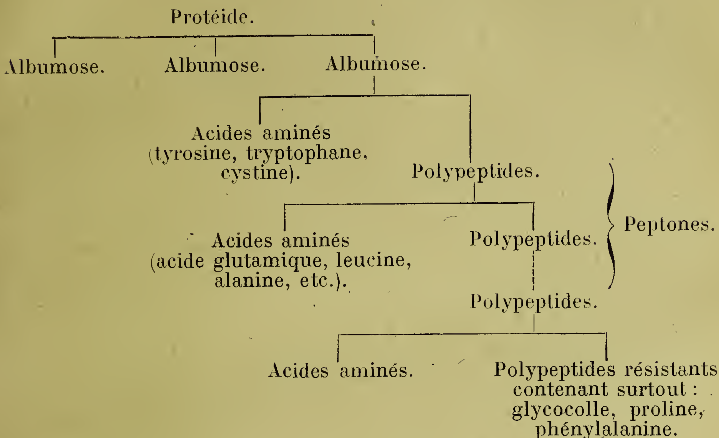
La molécule protéique ne se transforme pas entièrement en acides aminés; une portion s'arrête au stade peptone. Elle constitue les *antipeptones* de Kühne, qui sont dédoublables elles-mêmes en acides aminés par d'autres agents hydrolysants, mais non par la trypsine.

La trypsine détache, dès le début de son action, une première série d'acides aminés : la tyrosine, le tryptophane, la cystine; au contraire, l'acide glutamique, l'alanine, la leucine, l'acide aspartique ne sont mis que tardivement en liberté, de même que la lysine et l'arginine, acides diaminés. On n'y trouve ni proline, ni phénylalanine, ni glycocolle, et ce sont ces acides aminés joints à de petites quantités d'autres qui constituent le mélange des polypeptides biurétiques et abiurétiques qui forment les antipeptones non attaquées (Fischer et Abderhalden).

D'après Siegfried, les antipeptones sont au nombre de 2 : α et β; elles sont caractérisées par ce fait qu'elles ne renferment ni tyrosine, ni soufre, ni groupement hydrocarboné et qu'elles ne sont pas dédoublées par la trypsine.

E. Fischer a longuement étudié l'action de la trypsine sur les peptides, association plus ou moins complexe d'acides aminés. Il a reconnu qu'un certain nombre d'entre eux n'étaient pas touchés par la trypsine, et que l'attaque était non seulement en rapport avec la constitution moléculaire générale de ces peptides, mais également avec la constitution même de la molécule, la trypsine mettant de préférence en liberté des corps doués de pouvoir rotatoire.

LAMBLING, d'après ABDERHALDEN, fournit le schéma suivant qui synthétise l'action de la trypsine sur les protéides :



La trypsine agit également sur des substances protéiques autres que les protéines et sur lesquelles la pepsine n'exerce aucune action.

Elle dédouble les *protamines* en fournissant des bases hexoniques : arginine, lysine, histidine.

Elle digère énergiquement la caséine.

Elle décompose, comme la pepsine, les nucléo-protéides mais laisse inaltérés les acides nucléiniques. Ces derniers ne sont touchés que par la *nucléase*, qui met en liberté les bases puriques qu'ils renferment.

La *gélatine* est facilement liquéfiée et décomposée par la trypsine, avec mise en liberté de leucine (HARLAY).

La trypsine agit sur les microorganismes et leurs toxines.

Les microbes, par contact prolongé avec elle, perdent leur affinité colorante. Ils disparaissent même, si le ferment est suffisamment actif.

Pancréatine officinale.

La pancréatine, dit le Codex, est une sorte d'extrait aqueux de pancréas préparé à froid. Elle renferme la plupart des

ferments solubles de cet organe, parmi lesquels les plus importants sont : la trypsine, qui agit sur les matières protéiques et la diastase, qui saccharifie les matières amylacées.

On voit d'abord que la pancréatine du Codex est un mélange. Il faut ajouter qu'un extrait aqueux, préparé à froid, comme le prescrivait le supplément du Codex de 1884, d'ailleurs très vaguement, risque fort d'être une préparation presque inactive.

La pancréatine des pharmacies se présente sous l'aspect d'une poudre blanc-jaunâtre ou quelquefois de paillettes jaune pâle; elle est incomplètement soluble dans l'eau et dans l'alcool faible (20°-30°); elle est assez facilement altérable et perd son activité lorsqu'on la chauffe au-dessus de + 50°.

C'est, en définitive, un mélange de ferments plus ou moins actifs, suivant le pancréas qui a servi à la préparer et la méthode employée, mélange qui ne présente aucune fixité tant au point de vue physiologique qu'au point de vue thérapeutique.

En réalité, les caractères présentés par une pancréatine du Codex sont les caractères que nous avons étudiés à l'article « Trypsine » et à l'article « Diastase ».

La majeure partie des pancréatines qui se trouvent dans le commerce ne sont autre chose que de la poudre de pancréas desséché. Les extraits aqueux de pancréas contiennent des quantités considérables de produits d'autolyse pancréatique.

Préparation de la pancréatine. — Le Codex de 1908 ne donne pas la préparation de la pancréatine officinale; le supplément du Codex de 1895 l'indiquait en ces termes :

On prend une partie de pancréas et deux parties d'eau. Les pancréas, débarrassés des parties étrangères qui les accompagnent, sont divisés et délayés dans de l'eau légèrement chloroformée pour empêcher l'altération. Après quelque temps de contact, séparer le résidu insoluble, exprimer et filtrer le liquide obtenu : on le reçoit dans des vases à large surface et on l'évapore rapidement dans un courant d'air à une température qui ne doit pas dépasser 45°.

L'imprécision des termes, l'insuffisance d'indications sur le temps de macération, la température d'évaporation, ne permettent pas d'obtenir un produit uniforme.

Il faut, pour obtenir un produit qui puisse répondre large-

ment aux exigences arbitraires du Codex de 1908, opérer l'extraction de la pancréatine en prenant toute une série de précautions. Les pancréas de porc doivent être recueillis chez des animaux en digestion, car ils sont plus riches en ferments à cette période, et utilisés aussitôt que possible, car ils se putréfient avec une grande rapidité.

A la place d'extraits de pancréas, il serait plus rationnel d'employer une trypsine plus pure, associée ou non aux autres ferments. Il existe de nombreuses méthodes permettant de séparer successivement les ferments pancréatiques.

Trois procédés nous intéresseront plus particulièrement.

Le premier est dû à Danilewski. On broie la glande pancréatique, préalablement dégraissée au mieux, avec du sable fin et de l'eau distillée, et, après macération suffisamment prolongée à 25-30° C., on sature, d'une manière très exacte, à l'aide de la magnésie, pour enlever les acides gras. La masse est alors exprimée et la liqueur recueillie, après filtration, présente à la fois des propriétés protéolytiques et amylolytiques. Pour séparer les deux ferments qu'elle contient, on additionne cette liqueur d'un quart de son volume de collodion épais et on agite fortement. Le ferment protéolytique est fixé par la matière gélatineuse qui se précipite; cette masse gélatineuse est séparée par décantation et traitée par l'alcool éthéré, qui dissout le coton-poudre et laisse un dépôt renfermant l'enzyme. Ce dépôt, repris par l'eau, communique à celle-ci un pouvoir protéolytique très net. D'autre part, la liqueur séparée de la matière gélatineuse est concentrée dans le vide, puis précipitée par l'alcool à 33° et, ainsi alcoolisée, évaporée dans le vide. Le résidu repris par l'eau lui confère un pouvoir presque uniquement amylolytique.

Paschutin a fait connaître un second procédé, fondé sur ce fait que le pancréas, traité par certaines solutions salines, cède à chacune de ces solutions, suivant la nature de leur minéralisation, l'une ou l'autre de ses propriétés fermentaires, d'une manière à peu près exclusive. Ainsi, la macération de pancréas, dans une solution d'iodure de potassium, possède un pouvoir protéolytique dominant; la macération du pancréas, dans une solution de carbonate ou de bicarbonate de soude, présente surtout des propriétés saponifiantes; enfin, cette même macération, traitée par une solution d'arséniate de potasse, additionnée d'un peu d'ammoniaque, donne un ferment à tendance nettement amylolytique. Ajoutons encore qu'avec la

solution de chlorure de sodium, on obtient, au contraire, les trois pouvoirs fermentaires à la fois.

Le troisième procédé a été indiqué par le professeur Dastre. Ce savant a montré que dans les macérations de pancréas, le ferment qui passe le plus rapidement en solution est le ferment amylolytique, et celui qui passe le moins vite, le ferment protéolytique. Si donc on prend la solution de première macération, on peut en isoler de l'amylopsine presque pure ; si on prend, au contraire, le liquide de macération prolongée, en ayant soin de renouveler deux ou trois fois la liqueur, on peut obtenir à peu près seule la trypsine.

En réalité, la critique de ces trois procédés de séparation des enzymes pancréatiques est facile. Ni l'une, ni l'autre des méthodes préconisées ne permet d'obtenir une trypsine dénuée de tout pouvoir amylolytique, ni une amylopsine exempte d'action sur la substance albuminoïde. Nous sommes cependant parvenus à séparer nettement ces deux ferments en reprenant le produit total de la première phase du procédé de Danilewski, et en le traitant, après reprise, par le sulfate d'ammoniaque, puis par la dialyse.

En raison de la grande altérabilité des sucs pancréatiques naturels ou artificiels, il est nécessaire, afin d'empêcher la putréfaction, quand il faut recourir aux macérations prolongées, de maintenir les préparations à —0°, ou, ce qui paraît préférable, de les additionner de fluorure de sodium au centième, qui agit en qualité d'antiseptique, et ne détruit pas les enzymes.

Ajoutons enfin que pour la préparation, tant de l'extrait total, ou *pancréatine*, que des enzymes isolés du pancréas, il faut tenir grand compte de l'alimentation à laquelle l'animal a été soumis depuis plusieurs mois, attendu que la nature de cette alimentation joue un rôle déterminant sur l'activité respective des divers ferments du pancréas. C'est ainsi que le régime carné exalte considérablement chez le chien la valeur de la trypsine, tandis que le régime végétarien, lacté, ou le régime du pain, l'abolissent presque complètement, en exaltant, par contre, la valeur de l'amylopsine. Un animal soumis à ce dernier régime fournit, en effet, un suc pancréatique à peu près dépourvu d'action sur les matières protéiques, mais on peut rendre à ce suc son activité protéolytique, si l'on fait intervenir dans l'essai de digestion artificielle une adjonction de *kinase* (Pawlow), comme nous le verrons tout à l'heure.

Essai de la pancréatine. — La pancréatine, dit le Codex, doit répondre aux essais suivants, qui visent son action sur les matières protéiques et son action sur les matières amylacées :

1° Pour s'assurer de sa puissance d'action sur les matières protéiques prenez :

Pancréatine	0 gr. 20
Eau distillée.	60 gr.
Fibrine desséchée	2 gr. 50

Dans un bain-marie ou une étuve chauffée à 50°, placez un flacon contenant de la fibrine desséchée et l'eau, laissez digérer pendant une demi-heure; ajoutez la pancréatine et faites digérer pendant six heures, en ayant soin au début d'agiter fréquemment le mélange jusqu'à dissolution complète de la fibrine, et ensuite toutes les heures environ. Filtrez.

10 cm³ de la liqueur ainsi obtenue ne doivent pas se troubler à la température ordinaire par l'addition de 20 gouttes d'acide azotique officinal.

Dans cet essai, on peut remplacer les 2 gr. 50 de fibrine desséchée par 1 gr. de fibrine essorée. Il faut alors réduire à 52,50 la proportion d'eau distillée;

2° Pour s'assurer de la puissance d'action de la pancréatine sur les matières amylacées, on prépare 100 gr. d'empois renfermant 5 gr. de fécule de pomme de terre, en se conformant aux indications données pour l'essai de la diastase (c'est-à-dire prenez 5 gr. de fécule de pomme de terre préalablement lavée et desséchée à 38°, une quantité d'eau distillée bien neutre pour faire 100 gr. d'empois.)

Ajouter 5 centigrammes de pancréatine pure, chauffer à 35° au bain-marie ou à l'étuve, et maintenir cette température pendant une heure, en agitant de temps en temps.

Vous devez obtenir un liquide fluide, filtrant facilement et réduisant à l'ébullition quatre fois son volume de solution cupro-alcaline titrée du Codex.

Il est à regretter que le Codex n'ait pas cru devoir indiquer d'alcaliniser légèrement les liquides sur lesquels sont pratiqués les essais, car la pancréatine, même en poudre, tend à la formation d'acides aminés qui modifient la réaction du milieu et la rendent plus ou moins acide. Cette acidité est susceptible de provoquer des erreurs plus ou moins considérables.

Byla recommande en dehors de l'essai du Codex l'essai rapide des pancréatines qui peut rendre des services aux pharmaciens.

Essai rapide du pouvoir protéolytique d'une pancréatine. — Cette méthode a, sur celle du titrage rapide d'une pepsine, l'avantage de demander à l'expérimentateur non de la fibrine, qu'il est difficile de se procurer au moment opportun, mais une substance toujours présente dans l'officine.

Elle repose sur la propriété que possède le suc pancréatique de dédoubler la gélatine en acide aminoacétique et en leucine, et plus spécialement de lui faire subir d'emblée un mouvement moléculaire vers cette transformation. En effet, il résulte de l'action immédiate de ce ferment sur la solution de cette substance une modification assez marquée pour empêcher la gélification de la liqueur.

Voici comment on opère.

On met dans un flacon de 125 cm³ 5 gr. de grénétine coupée en menus morceaux et 95 gr. d'eau distillée.

Lorsque la substance est suffisamment ramollie et gonflée, on place le flacon au bain-marie, dont on élève la température jusqu'à dissolution complète.

On laisse refroidir, si l'on tient à se convaincre de la facile gélification du soluté.

Il ne reste qu'à fluidifier à nouveau la gelée à 45° au plus et à l'additionner directement de 0 gr. 20 de pancréatine médicinale du Codex. On maintient le mélange durant quelques minutes à la température de 45°, pour aider à la dissolution et à la répartition intime du ferment, puis on abandonne aussitôt le tout au refroidissement progressif, en agitant de temps à autre jusqu'à température minima de 15°.

Dans le cas d'une pancréatine sincère et bien préparée, on observe : *que la coagulation du milieu ne se produit plus, la liqueur d'essai demeurant nettement filtrable.*

Le résultat est toujours justificatif du pouvoir protéolytique 1 : 50 de l'échantillon. Si le ferment est affaibli, la liqueur demeure *sirupeuse* ou *grumeleuse*, tandis qu'elle se gélifiera promptement avec un enzyme de qualité plus inférieure ou nulle.

Cette méthode si simple, ponctuellement suivie, indique d'une manière précise la valeur du ferment essayé.

Essai rapide du pouvoir amylolytique. — A 100 gr. d'empois, à 6 % d'amidon, refroidi à 50° maximum, on ajoutera 0 gr. 10

de pancréatine du Codex et on agitera vivement. En quelques minutes, *le mélange doit se liquéfier et s'écouler du vase renversé à l'état nettement filtrable, si le ferment est actif.*

On peut opérer par doses fractionnelles et évaluer très approximativement le titre *en observant les phases de liquéfaction de l'empois.*

Essai rapide du pouvoir émulsif. — Pour déterminer cette propriété, on procède comme suit :

A 0 gr. 20 de pancréatine en poudre titre 100, on lie au mortier dix gouttes d'une huile neutre, c'est-à-dire préalablement traitée par le carbonate sodique, comme il a été indiqué à propos de la stéapsine, et on ajoute en triturant et peu à peu, une certaine quantité d'eau froide. L'émulsion se produit sans difficulté, et sa surface ne présente pas le « voile huileux ».

Dans ce cas, la *stéapsine* a favorisé l'émulsion d'une manière indirecte, en agissant sur les corps gras neutres, qu'elle transforme en un mélange de glycérine et d'acides gras très divisés.

Préalablement traitée par un dissolvant, la pancréatine perd sa fonction émulsive; aussi la triple activité est-elle rare dans les échantillons du commerce.

Pour compléter l'essai du Codex, nous n'avons à ajouter ici qu'un procédé extrêmement commode et rapide, indiqué récemment par SÖRENSEN, applicable à la pepsine et à la pancréatine, permettant de suivre d'une manière générale toutes réactions protéolytiques par la titration au formol.

Cette méthode permet, dans une digestion, à n'importe quel moment, de doser exactement la quantité d'acides aminés qui s'y trouvent en solution. Par conséquent, elle nous donne une image fidèle de la marche de la digestion. Elle est d'autant plus avantageuse que, comme on le sait, la solubilisation, ou la non précipitabilité d'une solution albuminoïde n'indique nullement jusqu'à quel degré la digestion a été poussée; on ne peut juger en réalité de la valeur et de l'intensité d'une protéolyse que d'après la quantité des derniers termes de digestion qui s'y trouvent, c'est-à-dire d'après la quantité d'acides aminés mis en liberté.

Toute hydrolyse peut être considérée comme tendant à la formation de groupes carboxylés et aminés. Lorsqu'on ajoute de l'aldéhyde formique à un mélange contenant des groupes

aminés, on transforme ces groupes en groupes méthylénés, et on a augmenté par conséquent le nombre des groupes carboxylés.

Il suffit, par conséquent, de doser, au moyen de soude ou de baryte, l'acidité du liquide pour savoir par un calcul fort simple la quantité d'azote transformée.

Pour résumer, lorsqu'on prend le résidu d'une digestion trypsique, et qu'on mesure son acidité en présence de phénolphtaléine, on trouve un certain nombre de centimètres cubes nécessaires pour neutraliser la solution, soit n. Si, à ce liquide, on ajoute une certaine quantité d'aldéhyde formique, et qu'on procède à un nouveau dosage, on constate que le liquide est devenu beaucoup plus acide, par exemple il a fallu employer $n + n'$ centimètres cubes de soude.

Voici comment on procède :

On ajoute à 20 cm³ du mélange digéré 10 cm³ d'un mélange frais de phénolphtaléine et formol (50 cm³ de formol commercial + 1 cm³ d'une solution à 1/2 °/₀ de phénolphtaléine dans 50 °/₀ d'alcool).

La solution de formol et de phénolphtaléine doit être neutralisée rigoureusement, avant l'emploi, au moyen de quelques gouttes de soude.

Aussitôt après, on mélange le produit de la digestion avec la solution de formol; on procède à un titrage de l'acidité au moyen d'une solution de soude 1/10 ou 1/20 normal.

Il va sans dire qu'avant cela on a procédé à un titrage du liquide de digestion, de manière à pouvoir avoir d'une façon précise, non pas l'acidité totale, après l'adjonction de formol, mais l'augmentation de l'acidité.

On voit qu'au moyen de cette méthode il est très facile de se rendre exactement compte de la marche d'une digestion et de la valeur d'un ferment.

Sortes commerciales. Formes pharmaceutiques. — La pancréatine est utilisée sous divers états, bien que le Codex ne reconnaisse, avec juste raison, que la forme extractive du ferment à l'état de poudre capable d'hydrolyser cinquante fois son poids de fibrine, et en même temps cent fois son poids d'amidon; le pouvoir saponifiant n'est pas pris en considération, et tout permet de supposer que la Commission de revision du Codex ne maintiendra pas la propriété amylolytique de ce corps, reconnue par trop instable.

Elle se trouve encore dans le commerce sous forme de paillettes, granulés, etc., sans indications, mieux appropriées que la forme de poudre.

Nous avions créé, dès 1894, une forme fluide très stable pour la préparation des digestifs liquides : vin, élixir, potion ; malheureusement, en raison des exigences du Codex, les pharmaciens n'ont plus le droit de la détenir, et nous ne la livrons plus que sur demande expresse, comme une préparation magistrale.

La trypsine étant détruite en milieu acide et attaquée par la pepsine, il faut autant que possible la soustraire à l'action du suc gastrique, et par conséquent l'administrer à jeun, lorsqu'il n'y a pas de sécrétion acide de l'estomac.

Si on veut la donner aux heures des repas, il faudra la prescrire sous forme de pilules enrobées dans une substance inattaquée par le suc gastrique et facilement soluble dans l'intestin. On emploie pour cela le gluten, la cire, ou mieux la kératine.

Comme l'ont montré Al. Robin et Linossier, il faut administrer la pancréatine à dose assez forte, 0 gr. 50 et même 1 gr. pour obtenir des résultats satisfaisants.

Pilules de pancréatine.

Pancréatine du Codex.	20 gr.
Gluten frais	Q. S.

pour une masse à diviser en 100 pilules, que l'on doit enrober de gluten, de kératine ou de cire. — De 3 à 5 pilules après le repas.

Pilules de pancréokinase (très active).

Pancréatine du Codex	15 gr.
Kinase en poudre.	5 gr.
Gluten frais	Q. S.

pour faire une masse à diviser en 100 pilules et à enrober comme ci dessus. — De 3 à 5 pilules après le repas.

On emploie quelquefois le saccharolé de pancréatine ou cette dernière, en cachets, associée au bicarbonate de soude. Ces préparations médiocres doivent être administrées à jeun.

Saccharolé de pancréatine.

Pancréatine du Codex	10 gr.
Bicarbonate de soude.	2 gr. 50
Sirop de vanille	Q. S.

pour faire une masse fluide à incorporer à :

Sucre semoule	90 gr.

Faire dessécher en étuve à 50°.

CACHETS DE PANCRÉATINE.

Pancréatine du Codex	7 gr. 50
Bicarbonate de soude	2 gr. 50

Mêler ; faire 10 cachets de 1 gr. ; à prendre 2 cachets après le repas.

Les préparations liquides telles que sirops, vins, élixirs, ne sont pas recommandables parce qu'elles traversent l'estomac sans protection aucune et subissent l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Voici cependant quelques formules d'un emploi courant :

SIROP DE PANCRÉATINE.

Pancréatine fluide	5 gr.
Glycérine pure	15 gr.
Sirop de vanille	80 gr.

Chaque cuillerée à soupe représente 1 gr. de ferment. — Une cuillerée après le repas.

ÉLIXIR DE PANCRÉATINE.

Sirop simple	35 gr.
Vin blanc de Lunel	50 gr.
Cognac vieux	10 gr.
Pancréatine fluide	5 gr.

Chaque cuillerée à soupe contient 1 gr. de ferment.

ÉLIXIR DE PANCRÉATINE.

Sirop de vanille	40 gr.
Alcoolat de cacao	15 gr.
Eau distillée	40 gr.
Pancréatine fluide	5 gr.

Mêlez. — Un verre à liqueur après les repas.

VIN DE PANCRÉATINE.

Pancréatine fluide	5 gr.
Glycérine pure.	20 gr.
Vin de Samos	75 gr.

Mêlez et filtrez après quelques jours de contact.

A prendre par demi-verre à vin fin, après les principaux repas.

On a proposé d'additionner certaines huiles, comme l'huile de foie de morue, d'une petite quantité de pancréatine, mais surtout dans le but de les émulsionner.

Indications thérapeutiques. — On a surtout employé la pancréatine pour suppléer à l'insuffisance des sécrétions dans les dyspepsies hyper et hypotoniques, les gastrites chroniques, les pancréatites, le cancer de l'estomac ou du pancréas et la tuberculose gastro-intestinale.

Elle a donné à Lœb et à Schmidt de bons résultats dans le traitement de diarrhées chroniques qui pourraient être en rapport avec une insuffisance pancréatique.

Potain avait remarqué que son administration favorisait la digestion du lait chez les adultes. Elle rend des services journaliers dans le traitement des dyspepsies des nourrissons.

On ajoute une petite quantité de pancréatine aux lavements nutritifs, qui sont alors beaucoup mieux tolérés et absorbés.

(Voir *Opothérapie pancréatique*, page 298.)

Indications spéciales de la trypsine. — Achalme, Opie, Jochmann et Butzner, à la suite de leurs études sur les ferments protéolytiques des leucocytes, leurs antiferments et le pouvoir antitrypsique du sérum sanguin, ont essayé de substituer au ferment leucocytaire la trypsine dans le traitement de la tuberculose et du cancer.

Jochmann et Butzner ont pratiqué des injections locales de trypsine en solution à 1 °/₀ dans des collections purulentes tuberculeuses. Ils injectaient 1 à 2 cm^3 de liquide stérilisé à plusieurs reprises.

Les injections étaient bien supportées et ne donnèrent lieu à aucun accident. Sous leur influence, le pus des abcès change de couleur et de consistance, il devient brunâtre, puis, peu à peu, séreux; la périphérie de l'abcès est le siège d'une formation active de granulations.

Ils ont vu rétrocéder et se résorber de nombreux abcès sous-

cutanés, ganglionnaires, et même des abcès par congestion.

Des ulcérations tuberculeuses ont été également traitées par des solutions de trypsine en applications locales continues, et ont évolué vers la guérison. Le ferment trypsique peut donc attaquer et digérer les tissus tuberculeux affaiblis dans leurs propriétés biologiques, alors que les tissus sains résistent, sont légèrement irrités et réagissent par formation de granulations.

Bruger, Frebing et quelques autres auteurs ont beaucoup insisté sur le pouvoir antitrypsique du sérum dans les néoplasmes et ont admis que cette action était secondaire à la mise en liberté d'une trypsine leucocytaire possédant un rôle digestif vis-à-vis des cellules néoplasiques.

D'autre part, on a remarqué qu'après une injection de trypsine il se produit une autolyse plus intense dans le néoplasme que dans les autres tissus, grâce aux ferments digestifs de la tumeur. On a pensé qu'en favorisant cette auto-digestion par injection de ferments digestifs hétérogènes, on arriverait à faire disparaître le néoplasme.

John Beard préconisa le premier ce traitement en 1906; Shaw, Mackensie, von Leyden, Bergell, et surtout Morlon, publièrent des résultats favorables; mais depuis, Tuffier et d'autres chirurgiens furent moins enthousiastes et accusèrent la méthode d'être douloureuse, de déterminer des troubles généraux et de hâter la cachexie.

W. Scaman Bambridge, de New-York, a, en 1909, publié les résultats de cent cas traités par cette méthode. Il prescrit : 1° l'ingestion buccale, une heure avant le repas, d'extrait pancréatique total, puis, chaque soir, une pilule de fiel de bœuf pour exciter le tonus intestinal; 2° une application locale, deux fois par jour, d'extrait glycériné de pancréas sur les ulcérations; 3° une injection hypodermique quotidienne, dans les fesses, d'extrait glycériné de pancréas.

Ces injections sont fort douloureuses.

Ce traitement donne parfois des améliorations, mais il n'empêche pas la progression du mal, et notamment les métastases. En définitive, les résultats ne sont point probants.

Bier fixe la trypsine sur du charbon animal, et obtient ce qu'il appelle la *carbenzyme*. Le ferment peut être défixé au contact d'albumine ou de caséine. Cette préparation a été injectée par Bier, Falk, Stricker, dans des tumeurs malignes inopérables, et y a déterminé des régressions, surtout dans les cas de sarcomes.

FERMENTS INTESTINAUX

Kinases. — Entérokinase.

Il existe dans l'organisme un grand nombre de ferments qui n'ont pas, à l'état absolument pur, tels qu'ils sont sécrétés par la cellule, de pouvoir fermentaire; ils se trouvent par conséquent à l'état de pro-ferments et ils n'acquièrent leur activité spécifique que lorsque, du stade pro-ferment, ils passent au stade ferment, grâce à un activateur organique et spécifique. On a désigné sous le nom de *kinases* les substances qui activent les pro-ferments.

La trypsine naturelle, celle qui se trouve dans le suc pancréatique pur, recueilli par une fistule, est absolument inactive et n'acquiert le pouvoir protéolytique que lorsqu'elle a été mise en contact avec le suc intestinal qui contient l'*entérokinase*.

On considéra d'abord cette substance comme un véritable ferment parce qu'elle est extrêmement labile. Pawlow l'appelle « ferment de ferment ».

Delezenne, Hamburger et Hekma ont montré qu'une quantité de pro-ferment doit être activée par une quantité déterminée de kinase. Delezenne, Dastre et Stassano considèrent l'entérokinase comme un ambocepteur dans le sens de la déviation d'Ehrlich.

Cette conception a reçu un appui grâce aux observations de Bierry et Victor Henri, qui ont pu garder une entérokinase active, même après un chauffage à 120°, pendant 20 minutes.

L'entérokinase serait produite par les plaques de Peyer; elle serait en relation directe avec la quantité des leucocytes éosinophiles présents dans la muqueuse intestinale et ses organes lymphoïdes.

L'entérokinase a une action spécifique à l'égard du ferment pancréatique; la trypsine active possède, par conséquent très probablement, une molécule fort complexe.

D'après d'autres auteurs, tels que Bayliss et Starling, Camus et Gley, la kinase n'activerait le pro-ferment que par une action purement catalytique, sans qu'il y ait action chimique entre les deux substances.

Hougardy a trouvé des kinases capables d'activer le trypsinogène du lait, dans les leucocytes des ganglions lymphatiques,

dans la fibrine, le venin de serpent, dans certaines moisissures et bactéries. On a le droit de se demander s'il y a identité entre ces différentes kinases et l'entérokinase.

Ciaccio, Prym ont constaté l'existence d'une entérokinase dans la rate, les ganglions lymphatiques, pendant les périodes digestives.

Morawitz croit que le thrombogène est transformé en a-prothrombine grâce à l'action d'une kinase.

Préparation. — On tue un chien par section des carotides six heures après un repas copieux de viande de cheval; on lave l'intestin, on sépare la muqueuse par raclage, on la recueille dans une solution à 1 1/2 °/₀₀ de carbonate de soude et on laisse macérer pendant quelque temps. On filtre, puis on précipite avec précaution en ajoutant goutte à goutte de l'acide acétique dilué. Le précipité contient des nucléo-albumines, une grande partie de la kinase, ainsi que de l'érepsine.

Pour l'emploi, on prend 1 gr. du précipité desséché, et on le dissout dans 100 gr. d'une solution à 5 °/₀₀ de carbonate de soude. On obtient ainsi une solution ayant un grand pouvoir kinasique.

Foa se sert du procédé suivant pour obtenir une solution d'entérokinase complètement privée de trypsine :

La macération intestinale est précipitée avec précaution par de l'acide acétique faible, puis neutralisée avec du carbonate de soude en faible excès. Le précipité, recueilli sur un filtre, est lavé avec de l'eau légèrement acidulée. Le liquide acide qui a filtré et le liquide acide de lavage contiennent de l'entérokinase et pas de trypsine.

Avant d'utiliser cette solution, il faut l'alcaliniser très légèrement avec du carbonate de soude.

Emploi thérapeutique. — L'entérokinase (*eukinase*) isolée est indiquée dans les cas où le suc intestinal est insuffisant par suite d'atteinte portée à la muqueuse, ou d'offenses résultant de bactéries pathogènes, d'agents physiques ou chimiques, et aussi quand la fonction biligène du foie est troublée.

Quand la fonction biligène, la sécrétion entérique et le pancréas sont simultanément atteints, on doit alors recourir aux préparations sèches de pancréatine et d'entérokinase, désignées sous le nom de *pancréatokinases* ou *pancréokinases*, par Hallion et Carrion.

Il ne faut pas oublier que ces préparations doivent être enrobées dans une substance inattaquable par le suc gastrique, attendu que le suc et le milieu acide stomacal détruisent les ferments pancréatiques et paraissent modifier notablement l'activité de l'entérokinase.

On prescrit l'entérokinase à la dose de 0 gr. 20, 2 à 3 fois par jour sous forme pilulaire, ou parfois, en cachets et même en granulé.

Érepsine.

L'érepsine de Cohnheim est un ferment protéolytique capable de pousser la dégradation des albumoses, des peptones, des histones, des protamines, jusqu'à sa phase ultime, c'est-à-dire jusqu'à production des acides aminés, diaminés et de bases xanthiques, derniers produits de dédoublement des albuminoïdes. Nagayama a montré que son action s'exerçait également sur les acides nucléiniques.

D'une manière générale, ce ferment agit surtout en milieu alcalin, il est gêné par une acidité même légère. Ce n'est pas une *protéase* vraie; il n'attaque aucune albumine naturelle — excepté la caséine — et n'est capable d'agir que sur des albumines qui ont été déjà digérées par la trypsine.

Hakma, après Cohnheim, a signalé l'érepsine dans le suc intestinal de l'homme; Saleskin, dans celui du chien, mais surtout dans la muqueuse intestinale, à l'état endocellulaire,

Chez les animaux, on la trouve même après l'extirpation préalable du pancréas. Vernon, Mays et Starling soutiennent que le pancréas contient, en dehors de la trypsine, des ferments voisins de l'érepsine. Kirtschner et Seemann l'ont trouvée dans les leucocytes et Bergmann dans l'estomac.

Vernon a rencontré de l'érepsine dans presque tous les tissus des vertébrés et des invertébrés, mais on a le droit de se demander si ces érepsines sont identiques à celles de l'intestin.

Falloise l'a trouvée dans l'hépatopancréas des céphalopodes. Ce dernier auteur a montré que l'érepsine est élaborée par les cellules des villosités intestinales et par celles des glandes de Lieberkuhn.

Elle ne résulte pas de la transformation en ferment d'un pro-ferment. La présence de l'érepsine n'est pas constante dans le suc intestinal pur (Frouin, Carnot et Baufle); c'est surtout une diastase endocellulaire.

Préparation. — On peut préparer l'érepsine de différentes manières :

Cohnheim râpe l'intestin, recueille ainsi la muqueuse, puis la fait macérer dans l'eau. Deux parties de l'extrait intestinal sont précipitées par deux parties d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque. Le précipité est mis en suspension dans l'eau et dialysé. Le ferment et une certaine quantité d'albumine restent en solution. On filtre la liqueur dialysée, qui est additionnée de sel, de manière à amener la concentration à 60 %; le précipité contient presque toute l'érepsine qui se trouve en solution.

Zunz conseille le procédé suivant :

On tue un chien à jeun depuis vingt-quatre heures, par hémorragie, en lui ouvrant les deux carotides; on lave soigneusement la muqueuse intestinale avec un courant d'eau, et on laisse pendant plusieurs heures dans une solution de sel à 9 ‰, alcalinisée légèrement avec du carbonate de soude.

La macération ainsi obtenue est filtrée; on ajoute à deux parties du liquide filtré, trois parties d'une solution de sulfate d'ammoniaque saturée qui précipite l'érepsine. Le précipité est recueilli, puis suspendu dans de l'eau distillée et débarrassé par dialyse, après adjonction de toluol ou de chloroforme, du sulfate d'ammoniaque.

Le précipité se redissout presque complètement pendant la dialyse. On filtre la solution qui contient beaucoup d'érepsine et très peu de protéines coagulables.

Pour purifier l'érepsine, on ajoute trois parties de sulfate d'ammoniaque saturé à deux parties de la solution d'érepsine, et on dialyse à nouveau.

Propriétés physico-chimiques. — On n'obtient jamais une érepsine absolument privée d'albuminoïdes. Ce ferment est détruit à 58° en milieu neutre. Il est précipité par l'alcool. L'optimum de son action est à 38° en solution légèrement alcaline (1,2 % de carbonate de soude).

D'après Vernon, l'érepsine pancréatique diffère de l'érepsine intestinale en ce que leurs optima d'alcalinité sont différents.

La différence essentielle qui existe entre ce ferment et la trypsine est que l'érepsine n'agit que sur des édifices moléculaires qui n'existent pas dans les substances albuminoïdes naturelles, et qui n'apparaissent que dans la substance albuminoïde déjà hydrolysée.

A ce point de vue, l'érepsine ressemble, d'après Samuely, au ferment décrit par Jacoby, qui se rencontre dans les tissus en voie d'autolyse et présente cette propriété spécifique d'agir sur l'albumine constitutive de l'organisme dans lequel il existe, et de ne pas agir sur des albumines d'un autre organe. Toute albumine provenant d'un organe étranger est cependant attaquable par l'érepsine, aussitôt que par un moyen quelconque elle a été transformée en albumose.

L'érepsine des différents tissus diffère de celle de l'intestin en ce qu'elle ne fournit que peu d'ammoniaque.

Sous son influence, les peptones pepsiques, les deutéroalbumoses, les protalbumoses, sont rapidement dédoublées jusqu'à disparition complète de la réaction du biuret.

Les produits de digestion qu'elle fournit sont en nature et en proportion semblables à ceux de la digestion trypsique, lorsqu'elle est susceptible de s'effectuer, ou à ceux de l'hydrolyse acide.

Abderhalden, Euler, ont montré que l'érepsine est capable de dédoubler la glycyl-glycine et la glycyl-tyrosine que la trypsine n'attaque pas.

La sécrétine.

Dans la pratique, on donne le nom de sécrétine à un extrait intestinal acide qui n'a aucune des propriétés des ferments, mais qui exerce une influence particulière sur le pancréas en superactivant sa sécrétion, sur le foie en augmentant la sécrétion biliaire et sur l'intestin lui-même en augmentant à la fois son péristaltisme et la sécrétion de ses glandes.

D'après Bayliss et Starling on prépare un extrait intestinal contenant la sécrétine, en faisant macérer dans de l'eau acidulée à 4 °/₀₀ d'HCl le duodénum et le jéjunum d'un chien sacrifié après vingt quatre heures de jeûne. On porte à ébullition et l'on filtre après repos suffisant.

La composition réelle de la sécrétine n'est pas encore connue. Toutefois, on peut dire qu'elle ne fait pas partie de la classe des enzymes, ainsi que tout d'abord son rôle aurait pu le faire supposer.

D'autre part, Bayliss et Starling ont établi sa nature organique : ce n'est donc pas une combinaison chimique minérale.

En France, C. Camus s'est particulièrement attaché à l'étude

de cet extrait. En rapprochant le pouvoir de la sécrétine du pouvoir de même ordre observé déjà dans quelques aliments ou dans certains produits de la digestion pepsique (Gley) et en le rapprochant aussi de celui de la choline (Desgrez) on pouvait croire que ces produits de digestion, ainsi que la choline, jouaient un rôle dans la formation de la choline.

L'examen de l'intestin du fœtus, fait par Camus, ne lui a fourni aucun indice sérieux relatif au concours possible de la bile dans la genèse de cette substance, attendu que, dans la muqueuse intestinale du fœtus, il a reconnu l'existence de la bile, dans la lumière intestinale, avant la naissance.

Opérant sur des animaux pourvus de fistule biliaire par section du cholédoque, il a été amené à conclure que, pour admettre l'hypothèse de la transformation de la bile en prosécrétine, il faudrait admettre un emmagasinement persistant et sans usure de prosécrétine dans la muqueuse intestinale.

Avec ce savant et Bayliss et Starling on peut admettre que la sécrétion provient d'une substance que produit la muqueuse intestinale.

L'activité de la sécrétine est accrue par l'acide chlorhydrique.

Fleig a montré que la sécrétine n'agit pas sur le pancréas par action nerveuse, car, privée de ses connexions nerveuses, cette glande réagit encore sous l'influence de l'extrait.

Injectée dans les veines d'un animal, elle provoque une sécrétion pancréatique abondante; son administration par la bouche, chez les animaux tout au moins, ne détermine aucune action sécrétoire [1].

Henri et Portier, Falloise, Enriquez et Hallion ont constaté une augmentation considérable de la sécrétion biliaire à la suite de l'injection de sécrétine dans le duodénum.

Delezenne et Frouin ont, dans ces mêmes conditions, enregistré une augmentation du péristaltisme intestinal.

L'injection intraveineuse de sécrétine provoque un abaissement considérable de la pression sanguine, comparable à celui que l'on voit se produire à la suite d'une injection de propeptone.

1. En résumé, l'étude chimique et le mécanisme d'action de la sécrétine demandent de nouvelles recherches.

III. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES VÉGÉTAUX

Papaïne.

Origine. Extraction. — On désigne sous le nom de *papaïne*, *papayotine*, *papayacine*, un ferment protéolytique que l'on rencontre dans le latex du *Carica papaya* L. Le *Carica papaya* L. est un bel arbre de 5 à 20 m. de hauteur, originaire des Moluques, très répandu dans l'Inde, les Antilles, le Brésil et presque toute l'Amérique du Sud. Son fruit, appelé « papaye », est ovoïde, marqué de sept à huit côtes ; il est gros comme un petit melon et de couleur rougeâtre ; la pulpe de ce fruit mûr est comestible.

Les racines, le tronc, les feuilles, les fruits de cet arbre renferment un appareil laticifère très riche, dont Trécul et Schacht ont fait l'étude. Le latex est blanc, visqueux, amer sans âcreté ; il coagule en donnant un caillot blanc et une petite quantité de sérum.

Pour recueillir le latex, on pourrait pratiquer des incisions sur le tronc de l'arbre. Le suc le plus beau et le plus actif se retire du fruit, encore sur l'arbre et avant maturité, par un procédé curieux. Au moyen d'une sorte de peigne en bois à dents un peu fortes, on crible le fruit de piqûres en cercle : le suc s'en échappe par suintement sous forme de petites gouttes opalescentes ; on le recueille et on le fait durcir au soleil. Il se présente alors sous forme de petites larmes, irrégulières, d'un blanc jaunâtre, qui rougissent plus ou moins en vieillissant. Il développe une odeur animalisée, qui n'a rien de désagréable. Ainsi recueilli et préparé, il est extrêmement actif. Il constitue la sorte de choix, celle qu'il convient de rechercher pour les préparations du ferment pur. Cette forme est rare, chère par conséquent, et difficile à se procurer.

Les autres sortes, qui font l'objet principal du commerce, sont de qualités plus inférieures et nous arrivent sous forme de poudre grossière d'un blanc grisâtre. On les obtient de façons différentes, suivant le lieu d'origine : par écrasement du fruit et par pression, en présence d'eau, sans quoi on n'obtiendrait aucun rendement ; on laisse au repos durant quelques jours, on décante et on filtre ; en fait, cette dernière opération est généralement supprimée. Quelquefois, là où les ressources le permettent, on fait intervenir l'alcool pour la précipitation des liqueurs ; on recueille ainsi un précipité qui, pressé, est

desséché au soleil. Cette méthode donne d'assez bons résultats.

Enfin, la plupart du temps, le suc retiré par pression en présence d'eau est directement étalé en couches minces au soleil et desséché tel quel. Il prend alors, le plus souvent, une odeur forte et désagréable et ne représente plus qu'une marchandise de mince valeur ; il n'est même pas rare d'avoir affaire à des échantillons dénués de toute activité.

Les sucs reconnus actifs et de bon aloi pourraient être utilisés directement, car ils ont souvent un titre protéolytique suffisant pour les usages pharmaceutiques, mais il n'en est pas toujours ainsi, comme nous venons de le prouver, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de sucs de la troisième catégorie ; on ne peut alors compter sur un ferment très actif.

En réalité, la papaïne médicinale doit dériver de la purification des différentes sortes de suc brut examinées. Elle sera d'autant plus active que la sorte traitée aura témoigné, aux essais préalables, d'une plus grande activité zymolytique.

Le suc du papayer, réduit en poudre fine, est trituré avec soin dans une quantité d'eau suffisante pour assurer une facile filtration. On précipite la liqueur filtrée par dix volumes d'alcool fort. Il se produit un coagulum abondant que l'on dissout à nouveau dans l'eau et qu'on précipite au moyen d'alcool. Finalement, on le dessèche à l'étuve à 40° et on le pulvérise.

La papayotine, ou papaïne absolue, se prépare en partant des sucs en larmes de premier choix, toujours par précipitations alcooliques successives, mais nombreuses, en employant de préférence l'alcool absolu. On dialyse ensuite le produit de l'opération. Nous avons pu en préparer dont le pouvoir enzymatique n'était pas inférieur à 1 : 2.000. Ce ferment revient à un prix très élevé.

Le latex du papayer renferme en outre un lab-ferment qui coagule la caséine, et un ferment amylolytique qui transforme l'amidon en amidon soluble et en dextrine. Ce dernier disparaît rapidement et ne se trouve que rarement dans les latex desséchés du commerce.

Le latex frais est des plus irritants et détermine des ulcérations si on le laisse quelque temps en contact avec la peau. A l'intérieur, il agit vivement sur l'intestin à la façon d'un drastique. Il perd ses propriétés par la dessiccation.

Propriétés physico-chimiques. Conditions d'activité. — La papaïne se présente sous forme d'une masse blanchâtre,

amorphe, soluble dans moins de son poids d'eau, donnant une solution qui mousse par agitation. Elle trouble par la chaleur et précipite par les acides chlorhydrique, nitrique. Le précipité se redissout dans un excès d'acide.

Les solutions de papaïne précipitent aussi par les acides métaphosphorique, picrique, par le ferro-cyanure de potassium et l'acide acétique réunis, par le chlorure de platine, le tannin et le réactif de Millon.

A chaud, la papaïne est précipitée par le chlorure de mercure; le sulfate de cuivre donne un dépôt violet bleuissant par l'ébullition.

Würtz, qui la découvrit en 1879, avait remarqué que ce ferment se distinguait de la pepsine et de la trypsine par ce fait qu'il agit aussi bien en milieu acide qu'en milieu neutre ou alcalin. Depuis, on a beaucoup discuté sur cette question; il n'en est pas moins vrai que le fait est exact et que les différences de milieu ne produisent que des modifications d'activité négligeables.

Au point de vue de la température, on retrouve la même faculté d'accommodation : la papaïne commence à agir à la température de 10°, mais son optimum d'activité se produit à 80°-90° d'après les expériences de Delezenne, Mouton et Pozerski.

On constate qu'aux basses températures l'action de la papaïne consiste surtout en une solubilisation et une gélatinisation des albumines, et que la transformation en albumoses et peptones s'opère très rapidement si l'on augmente progressivement la température de 40° à 100°.

Kilmer a constaté que la papaïne se fixe très énergiquement sur la matière albuminoïde sur laquelle elle agit, et que, même après un lavage prolongé de la partie non digérée, l'action hydrolysante se continue ultérieurement.

Certains antiseptiques : l'acide borique, le phénol, l'acide cyanhydrique, n'empêchent pas la digestion papaïnique.

Produits de la digestion papaïnique. — La papaïne digère les substances protéiques en donnant naissance à des albumoses, à des peptones, et enfin, à des composés abiurétiques cristallisables. Le fait avait été indiqué par Würtz, qui, avec Bouchut, avait constaté son action destructive sur les tissus vivants sains ou pathologiques : tissu nerveux, muscles, adénomes, cancers, fausses membranes diphtériques.

L'action hydrolysante de la papaïne paraît se conduire diffé-

remment suivant que l'on opère des digestions de longue durée, ou, au contraire, des digestions brusques provoquées dans les conditions indiquées par Delezenne. Dans ces dernières, la décomposition s'arrête au stade peptone et on ne trouve pas d'amino-acides (Jonescu). Au contraire, avec des digestions lentes et prolongées, on obtient des amino-acides libres; cependant, comme l'a montré Harlay dans une étude comparative entre les digestions pepsiques, papaïniques et trypsiques, si l'on obtient la réaction du tryptophane, on ne voit pas apparaître la réaction de la tyrosine; il semble que cette digestion n'aille pas aussi loin que la digestion trypsique.

Cependant Emmerling, qui a repris la question en 1902, a montré qu'à 37° des digestions prolongées permettent de caractériser le glycocolle, l'alanine, l'acide amino-valérianique, l'acide aspartique, la leucine, la tyrosine, l'arginine et même la proline, l'histidine, la lysine et le tryptophane.

Kutscher et Lohmann ont confirmé ces recherches, si bien qu'il ne paraît exister d'autre différence entre les digestions trypsiques et papaïniques qu'une plus grande lenteur de ces dernières.

La papaïne agit sur le lait, en déterminant tout d'abord la coagulation de la caséine, qui se précipite en légers flocons; ultérieurement, l'action hydrolysante s'opère, mais il n'y a pas destruction de la paranucléine (Kilmer).

Mesure de l'activité de la papaïne. — L'activité de la papaïne peut être mesurée de la même manière que celle de la pepsine en suivant l'essai du Codex. Les bonnes sortes de papaïne ont un pouvoir hydrolysant moyen de 80.

Emploi thérapeutique. — La papaïne est relativement peu utilisée à l'heure actuelle; elle présente cependant certains avantages sur les autres ferments protéolytiques en raison de sa stabilité beaucoup plus considérable, de son action constante dans les différents milieux et à toutes les températures; de plus, on peut l'associer sans aucun inconvénient aux autres ferments; l'action protéolytique paraît même être augmentée par cette association.

Würtz et Bouchut ont surtout utilisé, au début, la papaïne dans le traitement des dyspepsies infantiles; depuis, un grand nombre de travaux expérimentaux et cliniques ont étendu les indications thérapeutiques de ce ferment.

Sittmann, en raison de l'activité de la papaïne en milieu neutre ou alcalin, en recommande surtout l'emploi dans l'*hypochlorhydrie*, où la digestion des albumines est rendue difficile par suite de l'insuffisance de l'acide chlorhydrique. Il obtint de bons résultats dans la dilatation de l'estomac.

Riegel montre qu'elle présente une indication précise dans les périodes avancées des *gastrites chroniques* avec atrophie de la muqueuse, ou encore dans quelques cas de dyspepsies aiguës, et dans l'hypoacidité d'origine nerveuse.

G. Herschell, très partisan de la papaïne, lui reconnaissait des propriétés antiseptiques et le pouvoir de dissoudre le mucus gastrique et de stimuler les sécrétions de l'estomac.

Grinewitski a vanté son emploi dans les états dyspeptiques caractérisés par une tendance habituelle à l'indigestion, l'apparition d'éructations acides, et de symptômes douloureux de fermentations gastriques.

Barbour, dans l'*ulcère rond* de l'estomac et dans certains cas de cancer, a vu la papaïne faire disparaître les troubles dyspeptiques et les douleurs épigastriques, si pénibles pour les malades.

On emploie pour ces usages la papaïne, soit en nature, en cachets, pilules, saccharolé, soit en solution, sous forme de sirop, de vin, d'élixir, à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 50, à la fin des repas. Son pouvoir protéolytique est très élevé avec les bonnes préparations, mais son prix est également supérieur à celui des autres ferments.

Dans les formules qui suivent, nous n'envisageons guère que l'emploi de la papaïne pure en poudre, ou extractive fluide.

Ce médicament trouve de nombreuses et faciles applications, en ce sens que l'on peut, à la rigueur, l'associer, d'une part à la pepsine et, d'autre part, à la pancréatine et à la diastase, puisque son activité digestive supporte à peu près indifféremment l'acidité ou l'alcalinité légère du milieu. De tous les ferments, c'est également le moins sensible à l'action de l'alcool très dilué. Il faut éviter de lui adjoindre des composés métalliques ou tannigènes.

Cachets de papaïne.

Papaïne extractive pure. . . . . 10 gr.

à diviser en 10 cachets. — A prendre de 1 à 2 après le repas.

Cachets de papaïne.

Papaïne lactosée, titre 50 . . . . 10 gr.

à diviser en 10 cachets contenant chacun 40 centigr. de papaïne extractive pure, au titre 80.

Cachets bi-digestifs.

Papaïne extractive pure. . . . . 5 gr.
Gastérase — . . . . 5 gr.

Mêlez pour 10 cachets. — 1 à 2 cachets après le repas.

Pilules de papaïne.

Papaïne extractive pure . . . . 10 gr.
Miel blanc . . . . Q. S.

pour faire 50 pilules toluisées, contenant chacune 20 centigr. de ferment. — En prendre 5 après le repas.

Pilules bi-digestives.

Papaïne extractive pure . . . . 5 gr.
Gastérase — . . . . 5 gr.
Miel blanc . . . . Q. S.

pour faire 50 pilules toluisées, contenant chacune 10 centigr. de papaïne et 10 centigr. de pepsine.

Dose : 5 pilules après chaque repas.

Saccharolé de papaïne.

Papaïne extractive pure (impalpable) . . . . 10 gr.
Sirop de sucre vanillé . . . . Q. S.

pour faire une masse molle à incorporer à :

Sucre semoule . . . . 90 gr.

à dessécher vers 40°. — 1, 2 et 3 cuillerées à café après le repas.

On peut préparer de la même façon des saccharolés poly-digestifs, soit en associant la papaïne à la pepsine, soit en remplaçant la pepsine par de la pancréatine, ou par de la diastase.

Sirop de papaïne.

Papaïne extractive fluide . . . . 2 gr.
Sirop de vanille . . . . 93 gr.
Alcoolat de cacao . . . . 5 gr.

Une à deux cuillerées à soupe après le repas.

SIROP BI-DIGESTIF (très actif).

Papaïne extractive fluide	2 gr. 50
Gastérase — —	2 gr. 50
Glycérine pure	15 gr.
Sirop de vanille	80 gr.

Une cuillerée à soupe aux principaux repas.

ELIXIR DE PAPAÏNE (très actif).

Sirop simple	35 gr.
Vin blanc de Lunel	50 gr.
Rhum vieux	10 gr.
Papaïne extractive fluide	5 gr.

Un demi-verre à vin fin après chaque repas.

ELIXIR BI-DIGESTIF.

Sirop simple	40 gr.
Vin blanc	40 gr.
Papaïne extractive fluide	2 gr. 50
Gastérase — —	2 gr. 50
Alcool de vin à 35°	10 gr.

Mêlez. — Une cuillerée à soupe représente 50 centigr. de chaque ferment.

A faire prendre par une à deux cuillerées à soupe après chaque repas.

VIN DE PAPAÏNE.

Glycérine pure à 30°	20 gr.
Vin de Samos	77 gr. 50
Papaïne extractive fluide	2 gr. 50

Mêlez et filtrez après quelques jours de contact.

Un verre à liqueur après le repas.

VIN BI-DIGESTIF.

Glycérine à 30°	15 gr.
Papaïne extractive fluide	2 gr. 50
Gastérase — —	2 gr. 50
Vin de Grenache	80 gr.

Mêlez. — Un demi-verre à vin fin après le repas.

L'usage de la papaïne dans le traitement local des dermatoses

est fort ancien; on l'a proposée contre l'herpès circiné, les dartres, le lichen, les éphélides, et EGBERT l'a vantée contre le psoriasis, et l'eczéma chronique.

Associée à l'acide salicylique, elle fait rapidement tomber les squames, qui cesseraient de se reformer et la peau reprendrait son aspect normal.

POMMADE A LA PAPAÏNE.

Papaïne	6 gr.
Acide salicylique.	2 gr.
Glycérine	15 gr.
Pommade à l'oxyde de zinc	60 gr.

Appliquer le soir et faire le lendemain un lavage au savon alcalin.

Rappelons ici que certaines peptones commerciales sont préparées au moyen de la papaïne, ou plus précisément à l'aide du suc brut du papayer. Ces produits sont surtout de provenance américaine naturellement, quoique consommés un peu partout, puisqu'on les rencontre en Europe, sur les marchés de Londres, de Hambourg, d'Anvers, etc. Pour leur préparation, on traite les viandes fraîches et hachées comme s'il s'agissait de faire de la peptone pepsique, mais dans le milieu convenant à la papaïne. C'est de la sorte que s'obtiennent les *peptones Cibils*. Les albuminopeptones d'AUTEWEILER sont préparées un peu différemment. La viande hachée est d'abord bouillie, puis le bouillon directement additionné de suc de papayer.

On utilise aussi quelquefois les sucs d'ananas ou d'agave, mais la digestion ne s'opère qu'au bout de trente-six heures, ce qui peut être envisagé, en l'espèce, comme une condition défavorable, à plusieurs titres.

Diastases protéolytiques des graines. Protéases du malt, du froment.

Pendant la germination des graines, il se fait sous l'influence de ferments variés une hydrolyse des albuminoïdes de réserve de l'embryon et de l'albumen, avec formation d'acides aminés et, en particulier, de leucine, de tyrosine, d'arginine.

GORUP BESANEZ, le premier, a signalé le fait que des extraits

glycérinés de diverses graines (vesce, lin, chanvre, orge germés) sont capables de dissoudre des fragments de fibrine et de liquéfier des cubes de blanc d'œuf coagulé.

Green a établi l'existence même du processus pendant la germination des graines de *Lupinus hirsutus* et de *Ricinus communis*. Le ferment isolé par lui se conduisait d'une façon analogue à la pepsine, et, à 40°, digérait la fibrine avec formation de protéoses, de leucine et de tyrosine.

Neumeister a étendu ces recherches à un grand nombre de graines ; il a vu que dans les graines au repos il n'y a pas de protéases, et que celles-ci n'apparaissent que pendant la germination de certaines d'entre elles.

Butkewitsch a confirmé ces expériences et indiqué que le ferment protéolytique des graines agit surtout en milieu neutre.

Schultze a, dans les graines de vesce, de pois, de lupin, étudié l'apparition, la répartition de ce ferment, puis sa disparition avec formation corrélative d'asparagine, utilisable pour les jeunes plantes.

Vines, étudiant ces enzymes protéolytiques végétales, a montré que, dans la plupart des cas où elles existent, elles sont associées au nombre de deux au moins.

Dans les graines au repos, ou tout au début de la germination, on trouverait une diastase qui attaque les protéoses et digère la peptone de Witte, c'est l'*éreptase* ; plus tard apparaîtrait une autre diastase susceptible de peptoniser la fibrine, c'est la *peptase*. Vines est parvenu à séparer ces deux diastases, mais il ne les a pas étudiées complètement.

La première, l'*éreptase*, se rapproche de l'érepsine, puisqu'elle agit surtout sur des protéoses, mais elle est sensibilisée par les acides, tandis que celle des animaux le serait par les alcalis.

La *peptase*, au contraire, agit au mieux en milieu acide et elle paraît identique à la protéase du malt étudiée par Fernbach.

Ferment protéolytique du malt. — Les mieux étudiés des ferments protéolytiques des graines sont ceux qui se rencontrent dans l'orge germée.

Fernbach et Huber ont établi avec certitude l'existence d'une *protéase* et en ont fixé les caractéristiques essentielles. Depuis, Weiss, Petit et Labourasse ont confirmé leurs expériences et apporté quelques précisions.

Ce ferment se rencontre dans l'orge qui germe, dès le quatrième jour de la germination. Il se montre primitivement au voisinage de l'embryon, à l'amorce des radicelles, attaque la couche de cellules en palissade et diffuse progressivement dans l'intérieur du grain.

Cette protéase hydrolyse les matières albuminoïdes du malt. L'albumine de l'orge soluble dans l'eau, préparée à froid et filtrée à la bougie devient incoagulable lorsqu'on la met en contact avec elle. Elle digère les albumines végétales solubles dans l'alcool à 55°, incoagulables par les acides et la présure, auxquelles Kjeldahl avait donné le nom de *glutines*. Elle digère la gélatine, la caséine du lait, la fibrine, mais attaque difficilement l'albumine de l'œuf.

Il faut, pour obtenir l'optimum de son action, un milieu légèrement acide, comme celui fourni par les phosphates monobasiques, qui constituent, du reste, pour elle, un activant.

La protéase du malt forme aux dépens des matières protéiques : des albumoses, des peptones et ultérieurement des composés aminés cristallisables.

D'après Weiss, ce travail serait l'œuvre de deux diastases et la protéase du malt serait constituée par l'association d'une *peptase* et d'une *tryptase*.

Leur séparation n'a pu être réalisée qu'incomplètement, mais l'examen des courbes de transformation obtenues à des températures variables et l'étude de l'action des antiseptiques, témoignent en faveur de la coexistence de ces deux ferments.

Ferment protéolytique du froment. — G. Bertrand et Mutermilch ont étudié une diastase protéolytique qui se trouve dans le son de froment et à laquelle ils ont donné le nom de *gluténase*. Elle hydrolyse les matières protéiques du son et le gluten avec production de tyrosine. Elle est également capable d'hydrolyser la caséine du lait.

Elle est inactive en milieu alcalin, agit en milieu neutre et beaucoup mieux en milieu acide. Les acides organiques et minéraux peuvent servir à activer son action.

Elle tire son intérêt particulier de ce fait qu'elle met facilement en liberté la tyrosine et que cette dernière, sous l'influence de la *tyrosinase*, contenue également dans le son du blé, s'oxyde et donne une matière colorante, qui constitue celle du pain bis.

Ferments protéolytiques des feuilles et des fruits.

L'appareil végétatif des phanérogames, en particulier leurs feuilles, renferme des ferments susceptibles d'hydrolyser les protéines. On peut les caractériser dans les sucs aqueux herbacés. Leur présence ne fait aucun doute, mais leur action n'a encore été que peu étudiée et on a tout lieu de supposer qu'elles n'appartiennent pas toutes au même type.

Javillier a trouvé dans *Lolium perenne* une érepsine. Vines a également signalé une diastase de cet ordre dans un grand nombre de végétaux. Dans *Cucumis Melo* et le suc d'asperge, on trouve un ferment qui peptonise la fibrine et digère les protéoses.

Bouchut avait étudié dans le suc des *Ficus carica* et *macrocarpa* un ferment analogue à la papaïne.

Ces diastases n'ont pas été l'objet de recherches suffisantes pour qu'elles puissent nous arrêter, et il faut se contenter de les signaler en retenant le fait que les unes se conduisent comme la pepsine, d'autres comme la trypsine, d'autres comme la papaïne, d'autres enfin comme l'érepsine et qu'elles peuvent être associées dans certains végétaux.

Broméline. — L'une d'entre elles, la *broméline*, a été plus étudiée et utilisée en thérapeutique. Mariano l'a découverte en 1891 dans le suc d'ananas. Chittenden l'a étudiée et a mis en évidence ses propriétés protéolytiques énergiques, comparables à celle de la papaïne.

La broméline digère avec une inégale activité : la fibrine, l'albumine d'œuf coagulée, la myosine. Elle est active, comme la papaïne, en milieu neutre, faiblement alcalin ou faiblement acide. Sa température optima d'action est voisine de 50°.

Les produits de dédoublement sont constitués par des albumoses, des peptones et des acides aminés, si la digestion est assez prolongée.

Pozerski a constaté qu'elle est, comme la papaïne, susceptible de provoquer une digestion brusque lorsqu'on porte le mélange de fibrine et de ferment à l'ébullition.

On attribuait au suc des diverses espèces de *Nepenthes*, de *Drosera*, de *Sarracenia*, de *Pinguicula*, des propriétés protéolytiques dues à la présence de diastases. On a reconnu que

ces ferments n'existent pas et que ces actions destructives sur les albuminoïdes sont dues à la présence de *quinones* (BRISSEMORET).

Ferments protéolytiques des champignons et des bactéries.

DELBRÜCK, puis WILL, ont constaté que les levures attaquent les albumines introduites dans leur milieu de culture. HAHN et GÉRET ont montré que le suc de levure agit très activement sur la fibrine, l'ovalbumine et les protéides.

La protéase de la levure est une *endotrypsine*; c'est elle qui provoque l'autodigestion de la levure vue par BÉCHAMP, SCHUTZENBERGER, et qui libère des protéines propres de celle-ci, la leucine, la tyrosine, le tryptophane, et divers autres acides aminés qu'ils ont pu constater et que KUTSCHA, puis SCHÜTZ, ont retrouvés.

Cette endotrypsine n'est pas identique à la trypsine pancréatique; elle a son optimum d'action en milieu acide (0,2 % HCl). Elle diminue d'activité en milieu neutre et n'agit plus en milieu alcalin.

Cette diastase, d'après les recherches de BOKORNY et de VINES, n'est pas un ferment unique, mais un mélange de protéases. Ce dernier a pu isoler une érepsine soluble dans l'eau et une trypsine insoluble.

Les myxomycètes, les moisissures, les basidiomycètes renferment tous ou presque tous des protéases. En particulier, MALFITANO a retiré de l'*Aspergillus niger* une protéase qui manifeste des propriétés fort voisines de celles de la papaïne, mais qui ne peut cependant se confondre avec elle.

Il existe également un grand nombre de protéases microbiennes. Elles se rencontrent surtout dans les bactéries de la putréfaction. Les unes sont protéolytiques, les autres peptolytiques, grâce à la présence de ferments appartenant à ces deux séries.

CHAPITRE III

FERMENTS COAGULANTS

Lab-ferment, ou présure, ou chymosine.

On désigne sous le nom de *lab-ferment*, de *présure* ou de *chymosine* le ferment qui « caséifie » le lait.

Le lait, additionné de présure à la température de 30 à 40°, se prend en une masse homogène solide, un peu tremblotante, à cassure irrégulière, au bout d'un temps plus ou moins long suivant la nature du lait, et aussi suivant la nature et la quantité de la présure employée.

Abandonné à lui-même, le caillot se rétracte, expulsant un liquide transparent. Il est essentiellement constitué par une protéine précipitée, appartenant à la classe des caséines, et englobant dans sa masse les globules gras.

Le lait de vache *bouilli* coagule toujours moins rapidement que le même lait non bouilli, et son caillot est moins compact et moins rétractile.

L'addition d'un peu d'acide ou de sels de chaux favorise la coagulation du lait, et rend la rétraction des caillots plus grande et plus rapide.

Cette coagulation du lait par la présure ne peut être rapprochée de celle obtenue par acidification : les présures ne sont pas forcément acides, la réaction du lait coagulé par une présure neutre reste neutre après la coagulation; de plus, les produits de la coagulation par la présure et par les acides ne sont pas identiques.

La coagulation du lait par auto-acidification n'est pas une coagulation vraie, mais une *précipitation* de la caséine. La

coagulation par la présure n'est pas une simple précipitation, mais une *caséification*.

La caséification du lait est donc le phénomène de fermentation diastasique déterminé par le lab-ferment. Elle consiste dans un dédoublement du *caséinogène* du lait en *caséine* ou paracaséine et *lactosérumprotéose* et en une précipitation de l'un de ces produits de dédoublement (Arthus).

Le lab-ferment a été découvert par Hammarsten, puis étudié par Duçlaux et surtout par Arthus et Pages.

Sa présence dans le suc gastrique des mammifères jeunes est universellement admise; elle a été niée dans le suc gastrique des adultes, mais, d'après Arthus, on le rencontrerait toujours, sans exception, mais en quantité minime.

On trouve des ferments de ce genre dans le suc et dans la muqueuse gastrique de vertébrés et d'invertébrés; d'après Kühne, Halliburton et Brodie, dans le suc pancréatique; d'après Roberts, dans l'urine, le testicule et l'intestin.

Dans toute une série d'animaux tels que les poissons, les oiseaux, et beaucoup de mammifères, le lab ne se trouve que sous forme inactive : le *chymosinogène*, ou *prolab*.

Edmundes a décelé ce lab inactif dans tous les organes; Vernon, surtout dans le pancréas.

Les conditions qui déterminent l'inactivité du ferment lab dans certains cas ne sont pas connues d'une façon précise. Ce serait tantôt le manque d'activateur, tantôt la présence de certains paralysateurs, tels que la trypsine dans le pancréas.

Langley et Glaessner nous ont appris l'existence, les propriétés, et la manière d'isoler le chymosinogène.

Le prolab est relativement résistant aux alcalis, et il peut être extrait des tissus au moyen du carbonate de soude (0,1 à 0,5 °/₀ de soude). On constate pour le prolab le caractère général de tous les pro-ferments, une résistance aux causes destructrices, supérieure à celle du ferment actif.

En milieu alcalin, une température de 38° détruit le prolab. Glaessner a préparé une solution de prolab débarrassée de propepsine en précipitant la solution de pro-ferments au moyen des acétates d'uranyle et de phosphate de soude. Ce procédé permet de précipiter toute la propepsine et laisse le prolab en solution.

Préparation. — On prépare le lab suivant la méthode de Hammarsten de la manière suivante :

Une muqueuse stomacale fraîche de jeune veau est mise à macérer pendant vingt-quatre heures dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,1, 0,2 °/₀ pour transformer le zymogène en ferment; puis, exactement neutralisée et filtrée; la solution contient le lab.

Pour obtenir un ferment solide, on peut précipiter la solution par de l'alcool. Ce précipité est soluble à nouveau en grande partie et garde toutes les propriétés du ferment. Toute préparation de lab présente en même temps des propriétés peptolytiques, et *vice versa*; cependant, l'intensité des deux pouvoirs n'est pas toujours très parallèle.

Tous les essais qui ont été faits récemment pour séparer la pepsine du lab ont été fortement discutés, mais, pour ARTHUS, ces deux ferments sont essentiellement distincts.

Un autre procédé a été proposé récemment par FRIEDBURG et BLUMENTHAL; il permettrait de séparer le lab de la pepsine.

La muqueuse de veau est digérée pendant un jour avec une solution à 1/2 °/₀ de chlorure de sodium, puis filtrée. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique en quantité suffisante, pour obtenir une concentration de 1 °/₀. On maintient pendant quelque temps la température de 30°, puis on filtre; on sature la solution avec du chlorure de sodium. On s'assure que la concentration en acide chlorhydrique est restée la même; au besoin, on en ajoute un peu, de manière à la rétablir. On laisse à la température de 37° pendant plusieurs jours; pendant ce temps, il se forme dans le liquide des flocons blancs qui se précipitent. Ceux-ci sont recueillis et séchés.

Cette substance sèche, soluble dans l'eau, présente à un haut degré des propriétés coagulantes à l'égard de la caséine et n'a plus aucun pouvoir pepsique.

Essai. — Il existe de nombreuses méthodes pour déceler et mesurer la valeur d'un lab-ferment. Il est d'ordinaire utile de sensibiliser le lait au moyen d'un sel de calcium.

Un moyen rapide pour essayer le lab-ferment est le suivant : on étend du lait ordinaire, cru ou bouilli, avec neuf parties d'eau, et on ajoute 1 cm^3 d'une solution à 10 °/₀ de chlorure de calcium pour 100 cm^3 de lait étendu, ou 2 cm^3 d'une solution à 5 °/₀ d'acétate de calcium; l'adjonction de sel de calcium ne doit pas déterminer de précipitation; la solution de ferment doit être neutre au tournesol, elle est neutralisée au moyen de soude ou d'acide acétique faible suivant le cas. On mélange

alors la solution de lait et la solution du ferment; on observe une brusque précipitation de la caséine, qui entraîne la graisse, et la solution devient claire. Ce phénomène se produit au bout de quelques minutes et peut tarder jusqu'à une heure.

Pour être certain que la coagulation est bien due au ferment, il faut toujours faire une expérience de contrôle, dans les mêmes conditions, avec du ferment bouilli. Dans ces conditions, la coagulation ne doit pas se produire.

Propriétés. — Les préparations de lab pur, obtenues par les procédés ci-dessus décrits, ne présentent plus les réactions des albumines, c'est-à-dire ni la réaction xanthoprotéique, ni la précipitabilité par l'alcool, l'acide azotique, le tannin, etc. Le sous-acétate de plomb seul les précipite.

Bosch a montré que le lab est riche en phosphore, qu'il est, comme nous l'avons déjà indiqué, extrêmement sensible aux alcalis, et qu'il suffit d'une dose de 25 centigr. de soude par litre pour le détruire.

Le ferment est beaucoup plus sensible à la température en solution acide qu'en solution alcaline; il est facilement précipité de ses solutions par de nombreuses substances minérales et organiques.

Le lab du pancréas semble différent de celui de l'estomac. D'après Delezenne, le lab pancréatique est activé, exactement comme la trypsine, par le suc intestinal ou les sels de calcium. Cependant, le ferment coagulant a besoin de quantités de chlorure de calcium beaucoup plus grandes que la trypsine.

La dialyse fait perdre au lab ses propriétés coagulantes.

L'activité maxima de ce ferment se produit vers 37° C.; elle décroît rapidement à partir de 40°, et cesse complètement vers 65-70°.

D'après Duclaux, les acides organiques à 1 °/₀, les acides minéraux, à doses plus faibles encore, favorisent l'action de la présure et augmentent la rapidité de la coagulation. L'acide borique fait cependant exception; cet acide, il est vrai très faible, retarde la coagulation, aussi l'a-t-on souvent employé comme conservateur du lait.

L'action de la présure paraît être également favorisée par les chlorures; elle est, au contraire, considérablement ralentie par la réaction alcaline franche du milieu, et empêchée par les oxalates alcalins. De même, toutes les substances qui précipitent les sels de chaux du lait paralysent l'action coagulante de la présure.

Le citrate de soude en solution à 3 $^{\circ}/_{\circ\circ}$ empêche la caséification. Les citrates alcalins ne précipitent pas les sels de chaux du lait : le lait citraté n'est pas un lait décalcifié, mais les citrates possèdent vis-à-vis des colloïdes, ou tout au moins de certains colloïdes, un pouvoir antiprécipitant, antagoniste du pouvoir précipitant des sels alcalino-terreux.

Les présures commerciales sont des produits très complexes, renfermant des sels et des matières organiques diverses, aussi ne faut-il pas les confondre précisément avec le lab-ferment, qui en est le principe actif, l'enzyme agissant.

Le lab-ferment dédouble la caséine en une grosse molécule de paracaséine et une petite quantité de lacto-sérum-protéose.

Si on laisse agir le lab pendant assez longtemps sur de la caséine privée de chaux, la paracaséine diminue progressivement, et on voit apparaître des produits de digestion protéolytique. Il se produit une véritable digestion en milieu neutre ou très légèrement acide, dont la coagulation ne constituerait, par conséquent, qu'un premier temps.

Emploi thérapeutique. — Sous le nom de *présures*, on désigne des extraits de muqueuses gastriques d'animaux jeunes, extraits liquides généralement impurs, mais doués d'un pouvoir caséifiant énergique. Ils sont plus spécialement utilisés dans l'industrie des fromages.

On prépare aussi des présures en poudre dont la force peut atteindre un taux très élevé (400.000 et plus).

Sous le nom de *pegnine*, Von Dungern a introduit en thérapeutique une poudre blanche, sucrée, soluble dans l'eau, qui est constituée par un mélange de lab-ferment (ou de présure sèche) et de lactose.

Elle a été utilisée par un certain nombre de pédiatres, et en particulier par Variot, pour faciliter la digestion du lait chez des enfants présentant de l'intolérance gastrique avec vomissements répétés.

On additionne le lait bouilli de 1 $^{\circ}/_{\circ}$ de *pegnine* que l'on répartit par agitation ; la coagulation s'opère en quelques minutes ; on fragmente le coagulum par un brassage vigoureux, et on dilue le lait s'il y a lieu.

Chez les enfants au sein on donne, quelques minutes avant la tétée, une pincée de *pegnine*, dans une cuillerée à café du lait de la nourrice.

Lab-ferment des végétaux.

Beaucoup de plantes possèdent la propriété de coaguler le lait. Ce fait avait été signalé depuis longtemps par Darwin, Bouchardat et Quevenne, Baginski, Duclaux, etc.; et les paysans utilisaient parfois, dans ce but, le suc de certaines plantes, telles que le *Galium verum* L., caille-lait.

Javillier a précisé l'existence de la présure végétale et sa très vaste répartition dans les plantes.

Depuis, Gerber, par l'étude systématique d'un grand nombre de présures végétales, par l'étude de l'influence que les sels exercent sur le phénomène de coagulation, a pu mettre en lumière que ces différents ferments ne sont pas identiques. Morgenroth et Javillier avaient, d'autre part, montré que les présures des plantes sont distinctes du ferment-lab des animaux.

Du reste, les présures animales elles-mêmes ne sont pas identiques entre elles; sous le nom de *parachymosine*, I. Bang désigne la présure de l'estomac du porc (qui se rencontre dans les pepsines pharmaceutiques) et que divers caractères différencient de la présure des ruminants.

Fibrin-ferment.

Sous le nom de fibrin-ferment, de plasmase ou de thrombase, on désigne le ferment qui provoque la coagulation des liquides qui renferment du fibrinogène.

Les globules blancs, hors des vaisseaux sanguins, possèdent la propriété d'abandonner au plasma une substance, le *profibrin-ferment*, qui est transformé en *fibrin-ferment* par les sels de calcium dissous dans le plasma.

Le mécanisme de l'action du fibrin-ferment est tout à fait comparable à celui du lab-ferment. En effet, la fibrine n'existe pas dans le sang circulant; il y a seulement de la substance fibrinogène, qui, sous l'influence de la plasmase, se dédouble en deux substances albuminoïdes, dont l'une, la *fibrin-globuline*, reste en solution, et dont l'autre se combine avec la chaux du plasma (ou du sérum) pour former une combinaison insoluble,

ou *fibrine*, qui se précipite en formant le caillot. La présence des sels de calcium est donc ici encore nécessaire, et le sang décalcifié ne se coagule plus.

Les conditions d'activité de la plasmase sont les mêmes que celles du lab-ferment. Notons cependant que les protéoses, certains sels, l'extrait aqueux de sangsue même bouilli, jouissent de la propriété d'empêcher la coagulation du sang, en favorisant la production dans les tissus d'un corps antagoniste ou *anti-fibrin-ferment*.

On peut obtenir la plasmase en traitant le sérum sanguin par de l'alcool fort. Le précipité qui se forme est recueilli et desséché dans le vide à 40° C.

CHAPITRE IV

FERMENTS SACCHARIFIANTS

I. — FERMENTS DES DISACCHARIDES

Maltase.

La *maltase* est la diastase qui hydrolyse le maltose en donnant deux molécules de dextrose pour une de maltose.

En 1865, Béchamp constata dans l'urine la présence d'une *néphrozymase* qui agissait sur le maltose. Brown et Heron découvrirent ultérieurement un principe analogue dans le suc pancréatique et l'intestin grêle du porc. Bourquelot confirma l'observation chez le lapin, mais ces divers auteurs avaient opéré sur des liquides renfermant des diastases variées.

Le ferment fut décrit en 1886 par L. Cusenier, qui le dénomma *glucase*. Il constata que le maïs renferme un ferment qui agit sur l'amidon en donnant des dextrines et à la longue du dextrose. Cette enzyme agissant sur le maltose le transformait en glucose.

D'après Geduld, on le prépare en faisant macérer du maïs réduit en poudre dans de l'eau; on filtre la dissolution et on précipite par l'alcool; on filtre à nouveau rapidement et on sèche dans le vide.

Beijerinck étudia cette diastase qu'il obtint presque pure.

Cette diastase agit sur le maltose, sur l'amidon et les dextrines, mais elle se montre beaucoup plus active sur le maltose que sur les dextrines et elle produit difficilement la transformation

de l'amidon. On est d'ailleurs d'accord aujourd'hui pour réserver le nom de maltase à la diastase du maltose, l'hydrolyse des dextrines et de l'amidon étant justiciable d'autres ferments solubles.

La température optima de la maltase est de 56° à 60°. Au-dessus de 60° son activité se ralentit; à 70° elle est sans action.

Elle est assez sensible à l'action de l'alcool; le toluol la paralyse également, mais elle n'est pas influencée par le chloroforme.

En dehors du maïs, on a retrouvé la maltase associée à d'autres diastases dans un grand nombre de levures et de champignons.

Bourquelot, Lintner, E. Fischer, ont établi que la levure de bière contient toujours une certaine quantité de maltase qui est retenue dans les cellules et diffuse difficilement.

Kelner, Mori et Nayaka ont retiré de l'*Aspergillus orizæ* un mélange de maltase et d'invertase, qui est connu sous le nom de *Taka diastase* et qui a été utilisé en médecine. Les recherches d'Atkinson ont montré que dans ce cas le maltose n'intervenait que comme produit intermédiaire et qu'il y avait finalement formation de dextrose.

L'*Aspergillus niger*, le *Penicillium glaucum*, l'*Eurotiopsis gayoni*, renferment également des ferments saccharifiants et en particulier une maltase, dont la sécrétion augmente proportionnellement avec la végétation de la plante (Laborde).

Le *Mucor alternans* et l'*Amylomyces Rouxii* sont également riches en maltase. Sanguinetti a montré que les différences d'action des maltases de ces diverses moisissures proviennent uniquement des substances étrangères qui les accompagnent.

La maltase se rencontre également dans un grand nombre de tissus animaux, en particulier dans la salive, le suc intestinal, le pancréas (Von Mering, Bourquelot, Falloise). D'après Rohmann, c'est dans la muqueuse de l'iléon qu'elle se trouve en plus grande abondance.

Elle a été trouvée dans le sang par Dubourg. Bial, Gley et Bourquelot, Hamburger, la décelèrent dans le sérum de nombreux animaux. Le sang, d'après ce dernier, serait plus riche en maltase que le pancréas.

Invertase, ou saccharase, ou sucrase.

L'invertase ou *sucrase* est une diastase capable de transformer le sucre de canne en sucre interverti. Sous son influence le saccharose fixe une molécule d'eau et se dédouble en donnant deux mono-saccharides : le glucose et le lévulose.

Ce ferment est très répandu dans la nature, aussi bien chez les végétaux que chez les animaux.

La sucrase est une diastase presque constante dans toutes les levures. Bourquelot l'a trouvée dans les *Aspergillus* et dans beaucoup de champignons; on l'a signalée dans diverses bactéries, en particulier dans le *B. mesentericus vulgatus* (Vignal). Sa présence est inconstante dans le vibrion du choléra (Fuhrmann). Comme dans les levures, c'est toujours une diastase endogène.

Les phanérogames contiennent également souvent la sucrase, et, d'après Wortmann, ce ferment jouerait un grand rôle dans les phénomènes d'assimilation des végétaux, qui ne peuvent invertir par leurs acides.

Brown et Héron ont signalé sa présence dans l'extrait de malt, Kossmann dans certaines feuilles, Van Tieghem dans des grains de pollen, O'Sullivan l'a retrouvé dans presque tous les organes des graminées.

Claude Bernard avait démontré la présence de l'invertase dans le suc intestinal. Cette présence fut confirmée par maints expérimentateurs chez un grand nombre d'animaux. Axenfeld la retrouve dans le tube digestif des insectes et Piéron dans les glandes labiales des fourmis.

Lusk signale sa présence dans le suc gastrique, la salive et le pancréas (Von Mering).

Weinland la trouve dans le sang et Robertson dans presque tous les organes.

On l'a préparée surtout à partir de la levure de bière et de l'*Aspergillus niger*.

L'activité maxima de cette diastase s'exerce entre 40° et 52°; au delà de cette température, elle s'atténue et se détruit entre 65° et 70°.

Kjeldahl a constaté qu'une faible acidité est favorable à son action et que de fortes doses d'acide ou d'alcali diminuent son pouvoir diastasique. Nasse a vu que celui-ci est exalté par l'acide carbonique.

Fernbach a montré que l'addition d'alcali, sauf à doses très fortes, ne détruit pas la sucrase, et qu'il suffit de neutraliser pour voir réapparaître le travail diastasique.

G. Bertrand, en collaboration avec M. et Mme Rosenblatt, a vu que les acides se rangent, au point de vue de leur action favorisante sur la sucrase de levure, dans l'ordre même de leur activité catalytique.

Duclaux a constaté que l'oxygène détruit rapidement la sucrase, et que cette action est plus intense à la lumière que dans l'obscurité. L'attaque se fait également plus rapidement en milieu acide qu'en milieu alcalin.

Duclaux a montré que la sucrase est fort sensible à l'action de divers agents chimiques : le chlorure de calcium la paralyse énergiquement; les chlorures alcalins sont excitants à doses très faibles, paralysants à fortes doses.

Le chloroforme, l'éther, l'alcool, diminuent son activité.

Le cyanure de potassium est un paralysant énergique, alors que le bichlorure de mercure agit peu sur elle.

Dans des conditions déterminées, on peut constater un rapport presque constant entre la quantité de sucrase employée et la quantité de sucre interverti. Cette proportion est presque indépendante de la richesse en sucre du liquide dans lequel travaille la sucrase. Elle subsiste jusqu'au moment où 10-20 °/₀ du sucre est interverti; à partir de ce moment l'action se ralentit progressivement.

Essai. — Pour essayer la valeur d'une invertine, on peut le faire en milieu neutre, mais de préférence légèrement acide.

On ajoute à la solution qu'on veut étudier, du sucre, de manière à avoir une solution de saccharose à 5 °/₀. Cette solution est examinée immédiatement au polarimètre, et on constate au bout de quelques minutes une rotation du plan de polarisation. Le plan de polarisation, qui était d'abord à droite, diminue petit à petit, et peut même, au bout de quelques heures, être dévié à gauche. En général, quand le maximum d'inversion est atteint, le plan de polarisation est tourné à gauche d'à peu près un tiers de l'angle dont il était tourné à droite au début de l'observation.

En même temps que le plan de polarisation tourne, on peut constater dans le liquide l'apparition du sucre réducteur par la liqueur de Fehling.

On rencontre très fréquemment de l'invertine dont le pouvoir

est de 4.000, c'est-à-dire que 1 gr. d'invertine est capable de transformer 4.000 fois son poids de sucre.

Tréhalase.

Cette diastase, isolée pour la première fois par Bourquelot de quelques champignons, agit sur le tréhalose, sucre isomère du maltose, et le transforme par hydratation en deux molécules de glucose.

La *tréhalase* se rencontre dans les *Aspergillus* et les *Penicillium*, ainsi que dans le malt vert. Fischer l'a retrouvée dans la levure de Frohberg.

Son maximum d'activité se produit vers 64°.

Elle est assez sensible à l'action des acides qui la paralysent.

Bourquelot et Gley ont admis la spécificité de la tréhalase par ce fait que la maltase du sérum sanguin est incapable de dédoubler le tréhalose.

Lactase.

Pasteur a démontré que le sucre du lait traité par les acides minéraux est facilement transformé en galactose et glucose avec fixation d'une molécule d'eau. Dans les cellules vivantes, la transformation du lactose s'opère par le même mécanisme avec l'aide d'une diastase, la *lactase*.

L'existence de ce ferment a été longtemps mise en doute.

Beyerinck, le premier, a constaté sa présence dans certaines levures qui se rencontrent dans le kéfir et les fromages. Duclaux, Kayser et Adametz ont retrouvé d'autres races de levures qui sécrètent ce même ferment.

Cette diastase est endogène et diffuse difficilement.

Bourquelot a signalé la présence de la lactase dans les amandes et Brachin dans un certain nombre d'autres graines.

Nägeli a étudié un grand nombre de bactéries qui sont susceptibles de dédoubler le lactose.

Cette diastase se trouve dans l'intestin des jeunes animaux, comme le veau, le porcelet, etc. Portier, Bierry et Salazar ont décelé sa présence dans les selles des mammifères et Steinitz dans celles des enfants atteints de diarrhée.

Elle fait défaut dans l'intestin des adultes; on a toutefois prétendu qu'elle peut y apparaître à la suite d'un régime lacté prolongé.

II. — FERMENTS DES HYDRATES DE CARBONE

Diastase ou amylase.

Si on transforme en farine un grain de blé, disent Gautier et Arthus, et si on met à digérer cette farine dans de l'eau tiède, on ne constate pas de transformation de l'amidon en glucose; mais, si on répète cette même opération sur des grains en germination, on verra que l'amidon de la farine s'hydrate activement et donne naissance à du glucose.

C'est que, pendant la germination du grain de blé, il s'est développé au point d'émergence de la tigelle un agent capable de provoquer l'hydratation de l'amidon, et sa transformation en glucose : une *diastase.*

Le mot de diastase est spécialement réservé pour désigner les ferments amylolytiques. Cependant, la plupart des auteurs l'emploient comme terme générique pour désigner les ferments solubles par opposition aux ferments organisés.

La reconnaissance du rôle des diastases dans le domaine de la vie végétale a été une découverte considérable. La transformation de l'amidon en hydrates de carbone assimilables par les cellules vivantes se fait généralement sous l'action de l'amylase; cette substance joue donc un rôle très important dans la formation des tissus végétaux. Cependant, cette transformation n'est pas toujours le fait de l'amylase et il existe d'autres modes de transformation et d'utilisation de l'amidon par les plantes.

L'existence de la diastase a été constatée pour la première fois par Kirchoff, en 1814, dans le gluten, mais c'est à Payen et Persoz que revient le mérite d'avoir préparé la première diastase, en 1832.

A côté des diastases végétales, il existe des diastases animales. Parmi ces dernières, les plus importantes sont l'amylopsine du pancréas et la ptyaline de la salive. On en trouve, en outre, chez les animaux dans l'estomac, l'intestin, le sang et dans presque tous les organes.

Dubrunfaut, en 1823, constata, le premier, qu'un peu de farine de malt délayée dans de l'eau tiède, mélangée à de l'empois d'amidon, exposée pendant un quart d'heure à une température

voisine de 65°, provoque la liquéfaction de l'empois et la formation d'un suc fermentescible; il observe plus tard que l'infusion de malt agit comme le malt lui-même.

Kossmann et Krauch signalent, ensuite, la présence de la dextrinase et de l'amylase dans les feuilles et les jeunes pousses.

Baranetsky trouve la diastase dans des tubercules de pommes de terre en repos; Kjeldahl dans l'orge germée; Brown et Morris dans les jeunes embryons d'orge et de diverses graminées. Green la rencontre dans les graines d'un grand nombre de plantes.

Ces diastases végétales n'ont pas toutes la même activité, la même action, et n'aboutissent pas aux mêmes produits de transformation de l'amidon. Ainsi, celle de l'orge, du blé, de la plupart des graminées ne donne que du maltose; celle du maïs, un mélange de maltose et de glucose; celle du *Soya hispida*, de l'arabinose. On a reconnu aussi la présence d'amylases dans les microbes : Fermi en a trouvé de grandes quantités dans les cultures du bacille du charbon, du bacille de Koch, etc.; par contre, il n'en existe pas dans le bacille pyocyanique, ni dans l'*Oïdium albicans*, ni dans le staphylocoque pyogène doré.

L'*Aspergillus niger* et le *Penicillium glaucum* possèdent une diastase très énergique.

On sait que quelques mucorinées, comme le *Mucor racemosus*, fournissent une diastase capable de transformer la dextrine en maltose.

La plupart du temps, la diastase est extraite du malt, ou orge ayant subi un commencement de germination. Une petite quantité de cette enzyme préexiste dans l'orge, mais elle s'accroît notablement du quatrième au septième jour de la germination, époque à laquelle il se trouve à son maximum, lorsque la tigelle est arrivée aux deux tiers de la longueur du grain. Ultérieurement, l'amylase diminue et est utilisée dans le grain lui-même. Lintner et Eckhard ont constaté qu'à quantités égales, l'amylase des grains germés était plus active que celle des grains crus.

Préparation. — On retire, en général, l'amylase du malt, qui fournit un mélange d'*amylase* proprement dite et de *dextrinase*, mélange qu'on appelle la *diastase*.

On fait d'abord une macération aqueuse avec du malt frais broyé grossièrement.

D'après Effront, pour avoir une macération très active, il

faut opérer au voisinage de 40°. Si l'on agite, il suffit de trois heures pour avoir un extrait possédant le maximum d'activité.

On peut se servir de plusieurs procédés pour extraire la diastase de cette infusion :

Dubrunfaut additionne le liquide filtré de son volume d'alcool à 90° : on obtient ainsi un premier précipité très azoté et faiblement actif, qu'on sépare par filtration.

On ajoute alors au liquide filtré un nouveau volume d'alcool à 90°, et on obtient un nouveau précipité floconneux qui, recueilli, possède le maximum d'activité diastasique.

Lintner fait digérer pendant vingt-quatre heures une partie de malt frais, ou desséché à l'air, dans 2 à 4 parties d'alcool à 20°. En se servant de malt touraillé, les infusions sont moins actives. On passe à la presse pour exprimer le liquide et on lui ajoute ensuite le double de son volume d'alcool absolu.

Il se produit un précipité blanc-jaunâtre, qui ne tarde pas à tomber au fond du vase. Dès que le liquide est devenu clair, on le jette rapidement sur un filtre ; on enlève le produit ; on le triture dans un mortier avec de l'alcool absolu, on filtre, on lave à l'éther et on dessèche dans le vide sur l'acide sulfurique. On obtient ainsi une poudre légère presque blanche.

Pugliese prépare l'amylase du malt en saturant l'extrait de malt avec l'acide sulfurique étendu jusqu'à disparition presque complète de la couleur bleue sur papier lacmoïde sensible. On porte ensuite pendant trois ou quatre minutes au bain-marie chauffé à 70°. On refroidit rapidement et on filtre. On mélange le liquide filtré à 6 ou 8 fois son volume d'alcool à 94°. On réunit le précipité sur un filtre, on lave à l'alcool, puis à l'éther et on le dessèche sur l'acide sulfurique.

Wroblewski prépare une diastase pure au moyen de précipitations fractionnées provoquées par l'addition de sels.

Il ajoute à une solution d'amylase du sulfate d'ammonium jusqu'à ce qu'il se produise un trouble dans la solution. A ce moment, le liquide contient 50 °/₀ de sulfate. On laisse reposer quelque temps, il se précipite de petits flocons jaunâtres que l'on sépare et qu'on lave avec une solution à 54 °/₀ de sulfate d'ammoniaque. Ce précipité serait constitué par de la diastase pure. Ajouté à une solution d'amidon, il la transforme presque instantanément en sucre.

Le liquide, dont on a séparé le précipité, additionné à nouveau de sulfate d'ammoniaque jusqu'à 60 °/₀, fournit un

nouveau précipité constitué par un mélange de pentose, d'arabane et de diastase.

L'amylase ainsi préparée est très soluble dans l'eau. Elle ne coagule pas par chauffage soit en solution neutre, soit après acidification par de petites doses d'acide acétique ou d'acide chlorhydrique.

Une forte addition d'acide chlorhydrique produit cependant par le chauffage une coagulation sous forme de légers flocons. Cette solution d'amylase additionnée d'acide nitrique donne un léger précipité soluble dans un excès de réactif.

Elle fournit la réaction de Millon, celle du biuret, la réaction xanthoprotéique.

Elle précipite légèrement par le bichlorure de mercure.

Elle donne avec le tannin un précipité volumineux, soluble dans la soude étendue.

Cette amylase de Wroblewski a donné à l'analyse 16,53 °/₀ d'azote, tandis que celle de Lintner n'en renfermait que 10,41.

Propriétés biologiques. — L'amylase est douée de deux propriétés distinctes : elle liquéfie l'empois d'amidon et elle transforme l'amidon et la dextrine en maltose.

L'action de l'amylase varie beaucoup, non seulement selon la préparation et la proportion du ferment, mais aussi d'après l'amidon sur lequel on la fait agir. En trois heures, Duclaux a observé sur l'amidon d'orge la formation de 1,68 à 1,75 °/₀ de maltose.

Le plus léger changement dans la façon de purifier et de dessécher l'amidon modifie sensiblement la viscosité de l'empois et influence l'action de l'amylase.

L'extrait de malt, chauffé graduellement, commence à se coaguler à 46°, et, si on maintient cette température, la coagulation atteint son maximum en quinze ou vingt minutes et cesse ensuite. Si on continue à chauffer, il se produit une coagulation nouvelle, qui atteint à son tour un maximum.

A chaque coagulation partielle correspond un affaiblissement de la diastase. A 80° ou 81°, toute action diastasique a disparu.

On a étudié l'action des acides sur l'amylase : Kjeldahl a constaté que l'acide sulfurique favorise son activité et que la proportion optima est voisine de 20 milligr. par litre; elle diminue très vite à mesure que la proportion d'acide augmente.

Les acides chlorhydrique, azotique, phosphorique, se com-

portent comme l'acide sulfurique, mais leur action est un peu plus faible.

D'après Mayer, les acides organiques tels que les acides formique, acétique, lactique, butyrique et citrique ont une influence encore plus faible, et cependant de même ordre.

L'acide borique et l'acide cyanhydrique sont sans action sur la diastase. Il en est de même pour l'acide sulfhydrique et pour l'acide carbonique.

L'acide sulfureux et l'acide salicylique se comportent comme les acides forts.

L'action des bases est très énergique; il faut bien peu d'alcali pour arrêter l'action de la diastase. Il suffit d'ajouter 20 milligr. de soude par litre pour voir diminuer l'action diastasique de 75 °/₀ environ. Le carbonate de soude ne commence à agir qu'à la dose de 500 milligr. par litre. Les bicarbonates sont inactifs.

L'action exercée par les sels varie suivant chaque sel.

1 °/₀ de chlorure de sodium diminue de moitié l'activité de la diastase. 1 °/₀₀ de bi-chlorure de mercure la rend très faible.

L'arséniate de soude, l'azotate de plomb, le sulfate de zinc, le sulfate de protoxyde de fer, le sulfate de chaux la paralysent.

D'autres sels activent, au contraire, l'action diastasique; tels sont le phosphate d'ammonium, l'acétate d'aluminium.

Ebstein, Schultze et Lintner ont reconnu que les phosphates, sulfates et nitrates alcalins, de même que les aluns, favorisent l'action diastasique à petites doses, et la gênent à fortes doses.

Wasilieff a constaté que l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'iodure de méthyle, le sulfure de carbone, le benzol, le phénol, les terpènes, la strychnine, la morphine, sont indifférents. L'aldéhyde formique, au contraire, est un toxique violent pour l'amylase.

L'étude de l'action de l'amylase a montré que la quantité de sucre formée au début de l'hydratation était proportionnelle à la quantité de diastase employée. Dans la suite, quand le dédoublement de l'amidon est plus avancé, cette proportionnalité cesse d'exister.

La proportionnalité se maintient jusqu'au moment où 40 °/₀ de l'amidon mis en travail sont transformés.

Lorsqu'on étudie l'action du temps, on constate également qu'au commencement de l'action il existe une proportionnalité et ensuite un ralentissement qui s'accentue de plus en plus au fur et à mesure que la transformation de l'amidon s'avance.

Travail chimique de l'amylase. — Lorsque les grains d'amidon sont soumis pendant peu de temps à basse température à l'action de l'amylase, ils sont très légèrement attaqués. Si, au contraire, on prolonge l'action, on voit s'effectuer un travail très profond, les grains se corrodent, entrent en solution et se transforment ensuite en substances sucrées.

L'action de l'amylase est plus énergique et plus rapide lorsqu'elle s'effectue sur un empois d'amidon.

La réaction chimique qui se produit se traduit schématiquement par la fixation d'une molécule d'eau sur une molécule d'amidon, pour donner une molécule de maltose. En réalité, le phénomène est beaucoup plus complexe.

Dans les produits de la réaction on rencontre toujours des dextrines, dont la présence indique que la réaction s'est compliquée de la formation de produits intermédiaires.

La saccharification de l'amidon par le malt a fait l'objet de très nombreuses recherches de MUSCULUS, BROWN et MORRIS, de LINTNER, de DUCLAUX, de MAQUENNE et ROUX, de Mme GATIN-GRUZEWSKA, pour ne citer que les principales, et, malgré le nombre de ces travaux, nous sommes encore loin de posséder à l'heure actuelle le solution du problème.

Pendant longtemps on a considéré l'amidon comme un corps unique, de formule $(C^6H^{10}O^5)^n$, n étant au moins égal à 5. Les recherches de MAQUENNE et ROUX ont montré que ce corps était un mélange de deux substances : l'une, la matière amylacée vraie, l'*amylose*, ou, pour mieux dire, les *amyloses*, car il en existe certainement toute une série, est contenue dans l'amidon naturel à un état insoluble qui caractérise l'amidon cru, et elle passe dans l'empois à l'état de dissolution; l'autre, l'*amylopectine*, est une substance mucilagineuse, insoluble, non colorable par l'iode. C'est elle qui provoque la gélification de l'empois.

Maintenant, on ne considère plus l'hydrolyse de l'amidon sous l'influence de la diastase comme une série de dédoublements donnant, par hydratation partielle, naissance à une dextrine et à du maltose.

Les expériences ont montré qu'il fallait dans la diastase du malt admettre la présence d'au moins deux ferments distincts : une *amylase* vraie et une *dextrinase*. En maintenant pendant un temps convenable à 79°-80° une solution de malt, on obtient une liqueur qui, agissant sur l'empois d'amidon, fournit bien des dextrines, mais plus de maltose. Il y aurait, dans ce cas, destruction de l'amylase vraie, qui agit sur

l'amylose, ou amylo-cellulose comme on l'appelle encore, pour donner du maltose, et conservation de la dextrinase qui agirait sur l'amylopectine pour la transformer en dextrines sans aucune formation de maltose.

Essai. — Voici l'essai prescrit par le Codex.

On prépare avec 5 gr. de fécule de pomme de terre préalablement lavée et desséchée à 38° et une quantité suffisante d'eau distillée *bien neutre*, 100 gr. d'empois, dans lequel on délaye après refroidissement 5 centigr. de diastase. On place le mélange dans un bain-marie dont on élève progressivement la température jusqu'à 55°. On maintient cette température pendant une heure, en agitant de temps en temps. On devra, à la fin de l'opération, obtenir une liqueur claire filtrant facilement, capable de décolorer à l'ébullition quatre fois son volume de liqueur cupro-alcaline titrée.

Les diastases ne doivent renfermer aucun grain de substance amylacée, ce qui indiquerait la présence de *poudre de malt*.

Glinski et Walther se sont servis d'une méthode qui rappelle, en quelque sorte, la méthode de Mett pour l'essai de la pepsine. On mesure, pour cela, sur une petite colonne d'amidon, la quantité d'amidon disparue dans un temps donné.

La méthode consistant à doser simplement le sucre par une méthode chimique est excellente, mais au point de vue physiologique, elle ne correspond pas uniquement à la quantité d'amylase contenue dans l'extrait de malt, mais à tous les ferments saccharifiants qui s'y trouvent.

Wohlgemuth a proposé aussi récemment une méthode colorimétrique basée sur la détermination de la nuance qu'on obtient en ajoutant une goutte de solution d'iode au 1/10 normal à un mélange donné d'amidon et de ferment.

On choisit naturellement une unité arbitraire.

On peut suivre aussi une saccharification, et d'une façon très commode, en faisant des mesures polarimétriques de dix minutes en dix minutes; on arrive ainsi à avoir une idée très nette de la vitesse de réaction, par conséquent de la richesse du ferment.

Bourquelot suit les phases de transformation de l'empois, en faisant intervenir l'eau iodée qui, au début de la réaction, donne une coloration bleue, puis une coloration bleu-violet, puis violet-rouge, enfin jaune. A ce point, la réaction devient achromatique, c'est-à-dire indifférente à l'addition d'eau iodée.

Essai rapide. — Byla propose d'ajouter à 100 gr. d'empois

d'amidon à 6 %, et refroidi à 50°, 0,10 centigr. du ferment à essayer, puis on agite vivement. Au bout de quelques instants, l'empois doit se liquéfier entièrement et s'écouler du vase renversé à l'état nettement filtrable.

Indications thérapeutiques. Posologie. — On trouve dans le commerce de nombreuses préparations diastasiques mélangées à de l'amidon ou du lactose. On fabrique aussi de la diastase en paillettes, ou encore sous forme liquide pour les préparations instantanées, mais le Codex ne reconnaît qu'une seule forme de ce ferment, généralement à l'état de poudre et d'une puissance saccharifiante égale à 1 : 100.

Il indique que ce ferment doit être conservé dans des flacons bien bouchés, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Il signale enfin que les propriétés de la diastase se modifient peu à peu, quelle que soit la manière dont elle est conservée, et que, par conséquent, elle doit être *renouvelée* dès qu'elle ne répond plus à l'essai.

Les préparations de diastase sont fort utilisées dans la thérapeutique des voies digestives. L'action thérapeutique de ce ferment fut tout d'abord étudiée par Coutaret, qui la prescrivait sous le nom de *maltine*, puis par Boas, Ewald, Hayem, Al. Robin.

On emploie la diastase à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par prises répétées deux à trois fois dans la journée avant le repas, dans les cas d'*hypersthénie* gastrique avec *hyperchlorhydrie* pour suppléer à l'insuffisance de la ptyaline, inhibée partiellement par l'acidité du suc gastrique; dans les *gastrites chroniques*, le *cancer de l'estomac*, les *dyspepsies des tuberculeux*.

La diastase présente son maximum d'activité en milieu neutre. Elle supporte une légère acidité, mais elle s'accommode mal de la présence de la pepsine, à laquelle on la rencontre trop souvent unie dans les formulaires. Il est de beaucoup préférable, lorsqu'on recherche une action fermentaire combinée (bidigestifs secs), de remplacer la pepsine par la *gastérase* ou *gastréine*, — extrait sec de muqueuse stomacale, très actif, — mais nous déconseillons l'association de diastase et de pepsine ordinaire, dans des véhicules liquides quelconques [1].

1. Byla en effet a établi que « tout enzyme se trouvant en solution dans des conditions favorables à son activité, détruit les enzymes coexistants pour lesquels le milieu de la réaction est défavorable ».

Il est aussi plus rationnel de prescrire simultanément la diastase et la papaïne.

Le mélange de ce ferment à la pancréatine — selon formule libellée en vue d'une digestion intestinale — est aussi sans objet, parce que l'amylopsine pancréatique répond très largement à la fonction thérapeutique recherchée.

Il faut se souvenir qu'il y a incompatibilité entre la diastase et les acides minéraux et végétaux concentrés, les alcalis, l'alun, les sels de fer, les tannins.

On la prescrit le plus souvent en cachets, quelquefois également en pilules ou sous forme de vin et d'élixir.

Voici quelques-unes des formules les plus usuelles :

CACHETS DE DIASTASE.

Diastase extractive pure.	7 gr. 50
Bicarbonate de soude	2 gr. 50

Faire dix cachets. — Un à deux cachets après le repas.

CACHETS BI-DIGESTIFS.

Diastase du Codex	2 gr. 50
Gastérase	2 gr. 50

Mêlez. — A diviser en dix cachets. — Deux cachets après chaque repas.

CACHETS BI-DIGESTIFS.

Diastase du Codex	2 gr. 50
Papaïne pure.	2 gr. 50

Mêlez. — A diviser en dix cachets. — Deux cachets après le repas.

CACHETS TRI-DIGESTIFS.

Diastase pure, titre 100	2 gr.
Gastérase	2 gr.
Papaïne pure.	2 gr.

A diviser en dix cachets de 60 centigr. — Un à deux cachets après le repas.

SACCHAROLÉ DE DIASTASE.

Diastase du Codex	10 gr.
Bicarbonate de soude.	2 gr. 50
Sirop de sucre	Q. S.

Pour faire un mélange pâteux à incorporer à :

Sucre semoule	87 gr. 50

Faire dessécher à 50° au plus.

Pilules de diastase.

Diastase pure, titre 100	6 gr.
Poudre de guimauve	4 gr.
Sirop de gomme	Q. S.

A diviser en soixante pilules toluisées, contenant chacune 10 centigr. de ferment. — De quatre à cinq pilules après le repas.

Nota. — Les pilules polydigestives — diastase et gastérase-diastase, gastérase et papaïne — se préparent de même, mais en supprimant la poudre de guimauve.

Elixir de diastase (Dorvault).

Diastase du Codex	1 gr.
Eau distillée	10 gr.
Vin de Lunel	50 gr.
Sirop simple	30 gr.
Alcool à 90°	10 gr.

Un verre à liqueur après le repas.

Elixir de diastase.

Diastase extractive fluide	5 gr.
Sirop simple	35 gr.
Vin de Lunel	50 gr.
Eau-de-vie	10 gr.

Mêlez. — Un demi-verre à vin fin après le repas.

Vin de diastase.

Glycérine pure	20 gr.
Vin de Chypre	78 gr.
Diastase extractive fluide	2 gr.

Mêlez. — Un à deux verres à liqueur après le repas.

Vin de diastase.

Glycérine pure	15 gr.
Diastase extractive fluide	5 gr.
Vin de Frontignan	80 gr.

Mêlez et filtrez après quelques jours de contact.
Une cuillerée à soupe après le repas.

III. — DIASTASES ANIMALES

Ptyaline.

La diastase salivaire, découverte par Leuchs, a été isolée par Mialhe en 1845, et a reçu le nom de *ptyaline* ; mais c'est Berzelius qui, le premier, s'était servi de ce nom pour désigner une matière albumineuse de la salive, dépourvue de toute propriété hydrolysante, tombant ainsi dans une erreur voisine de celle de Kirchoff, qui prit le gluten pour la diastase. Cette appellation de ptyaline est demeurée courante et a été définitivement adoptée par la plupart des physiologistes.

Caractères généraux. — La ptyaline existe dans la salive mixte de l'homme et des mammifères.

Au point de vue du pouvoir saccharifiant, les salives des animaux se rangeraient, d'après Astaschewsky, dans l'ordre décroissant suivant : rat, lapin, chien, mouton, chèvre.

Elle n'existe pas chez les carnivores typiques. Le cheval possède une paraptyaline activée par l'oxygène. On trouve également ce ferment dans la muqueuse buccale des poissons et dans le liquide gastrique du porc

A l'état pur, la ptyaline se présente sous forme d'une substance blanche, amorphe, soluble dans l'eau et la glycérine, moins dans l'alcool faible ; elle est azotée, mais elle ne présente pas la réaction xanthoprotéique. Sa composition, mal connue, paraît toutefois voisine de celle de la diastase.

Propriétés. — La ptyaline pure est une amylomaltase et jouit exactement des mêmes propriétés que la diastase du malt. Elle agit surtout en milieu neutre. A l'état pur, elle est

extrêmement sensible à l'égard des acides inorganiques. Il suffit de 3 °/₀ d'HCl libre pour supprimer toute action de la ptyaline. L'acide acétique ne la gêne que lorsqu'il est à 2 °/₀; l'acide tartrique à 10 °/₀₀. L'acide oxalique détruit le ferment pur à des doses très petites.

Roger a fait des recherches extrêmement intéressantes sur la ptyaline. Il a montré que la ptyaline, détruite par des acides, ne subit qu'une destruction apparente, qu'il suffit d'ajouter un peu de salive fraîche à de la salive inactivée pour la voir reprendre toute son activité primitive.

A Roger revient aussi le mérite d'avoir montré le rôle du phosphore comme agent catalytique activant de la ptyaline, rôle analogue à celui du manganèse pour la laccase.

L'optimum d'action est à 40°, et cet optimum s'étend jusqu'à 70°. L'intensité d'action de la ptyaline croît avec la quantité de ferment. On la mesure par la solubilisation de l'empois d'amidon.

Préparation. Posologie. — Mialhe préparait la ptyaline en précipitant la salive fraîche et filtrée par 7 ou 8 volumes d'alcool fort. Cohnheim traite la salive filtrée par l'acide phosphorique, puis par l'eau de chaux jusqu'à réaction alcaline légère; le phosphate formé emprisonne le ferment. Le précipité recueilli, exprimé et lavé à l'eau, lui communique la propriété diastasique. On peut isoler le ferment de la liqueur au moyen de l'alcool à 95°.

Pour obtenir un produit pur, Von Wittich fait digérer des glandes salivaires broyées dans de la glycérine. Au bout du temps voulu, il sépare par expression et traite la solution glycérinée par de l'alcool fort. Le précipité qui se forme est divisé dans l'eau, le liquide est filtré et traité à nouveau par l'alcool.

La ptyaline sèche pourrait utilement s'administrer en cachets, à la dose de 0 gr. 60 à 1 gr. *par jour*, ou même *par repas*.

Amylopsine. Amylase pancréatique.

On désigne sous ce nom la diastase du suc pancréatique, c'est-à-dire le ferment, saccharifiant l'amidon, fabriqué par le pancréas.

Le suc pancréatique a la propriété de transformer très rapidement l'amidon en dextrine et maltose sans qu'il soit nécessaire d'ajouter, au préalable, du suc intestinal (VERTHEIMER et LINTWAREW). Toutefois, cette addition aurait pour effet d'activer la saccharification (POZERSKI). Si on ajoute à quelques centimètres cubes d'une solution d'empois d'amidon maintenue à 40° une goutte de suc pancréatique recueilli par fistule, on constate une transformation presque instantanée : la solution d'empois d'amidon devient transparente, ne se colore plus par l'iode, ou bien se colore seulement en blanc-rougeâtre, enfin, réduit la liqueur cupro-potassique.

La diastase pancréatique n'existe pas dans le suc pancréatique du nouveau-né, et elle n'apparaît qu'au bout de plusieurs mois. Le pouvoir de l'amylase pancréatique varie suivant l'espèce animale considérée : VERNON a trouvé l'amylase pancréatique active surtout chez le bœuf et le mouton.

Préparation. — Il existe plusieurs procédés pour préparer l'amylopsine.

VON WITTICH dessèche à basse température et pulvérise du pancréas, puis épuise la poudre par la glycérine et traite la liqueur glycérique par l'alcool.

HUFNER, en expérimentant le précipité ainsi obtenu, a vu qu'il est soluble dans l'eau, et qu'il donne à cette eau la triple propriété possédée par le suc pancréatique lui-même.

PASCHUTIN a montré que le pancréas épuisé par certaines solutions salines communique à ces solutions tantôt l'une, tantôt l'autre des propriétés du pancréas.

Ainsi, le chlorure de sodium, le chlorate de potasse et le sulfate de magnésie dissolvent également les trois ferments, tandis que l'iodure de potassium, l'arsénite de potasse, le sulfite de potasse, le sel de Seignette dissolvent surtout le ferment protéolytique. Le bicarbonate de soude, additionné d'un peu de carbonate de soude, dissout seulement le ferment lipolytique, tandis que l'arséniate de potasse additionné d'ammoniaque dissout presque complètement le ferment amylolytique.

DASTRE a montré que, par une macération rapide du pancréas le liquide provenant de la première macération est très actif au point de vue amylolytique et qu'il est incapable de digérer la fibrine ; si, au contraire, on ne recueille que des macérations tardives, on a surtout le ferment protéolytique.

Propriétés. — Le ferment amylolytique du pancréas doit être considéré comme identique à la ptyaline. Les produits de transformation de l'amidon par la salive et le suc pancréatique sont les mêmes.

Musculus et Von Mering ont constaté que la macération aqueuse du pancréas, en agissant sur l'empois d'amidon, donne une dextrine, du maltose et un peu de glucose.

Le sucre qui résulte de la transformation de l'amidon par le suc pancréatique est en effet dextrogyre et soluble dans l'alcool. Il réduit la liqueur de Fehling et fermente par la levure de bière.

L'amidon cru est transformé comme l'amidon cuit.

Le glycogène se comporte comme l'amidon végétal et donne naissance à du maltose et à des dextrines.

L'activité amylolytique de la macération pancréatique augmente de 0° à 30°, conserve une valeur maxima de 30° à 45°, puis diminue jusqu'à 65°-70°, température à laquelle elle disparaît.

Les acides minéraux ajoutés en assez forte proportion, ou certains sels, le sublimé par exemple, l'acide sulfureux, les alcalis et l'ammoniaque, détruisent l'amylopsine; au contraire, les sels de strychnine, de morphine, de cinchonine, l'urée, l'éther, l'acide cyanhydrique, la bile, le suc gastrique, ne détruisent ni ne diminuent son pouvoir.

Les acides dilués favorisent la propriété amylolytique du suc pancréatique.

Le ferment dyalisé est inactif, si on le fait agir sur un composé complètement privé de sels, mais il redevient actif quand on en ajoute (Bierry et Giaja).

Nous rappelons que ce ferment est contenu dans les pancréatines employées en thérapeutique et que le produit conforme au Codex doit être titré par rapport à ce ferment.

(Voir *Pancréatine*, pages 45-47.)

Amylases diverses.

On a signalé dans l'intestin une diastase amylolytique; on la retrouve surtout dans la partie supérieure de l'intestin.

Salkowski, Bial, Richet soutiennent l'existence dans le foie d'une diastase amylolytique analogue, mais non identique à la diastase de la salive ou du suc pancréatique. Elle trans-

formerait le glycogène en glycose, mais non pas seulement en dextrine et en maltose, comme le font ces diastases.

Par contre, le sang contient une amylase capable de saccharifier l'amidon et le glycogène et de le transformer en dextrine, maltose et glycose. La possibilité d'obtenir du glycose avec cette amylase, tandis que les amylases du malt, du suc pancréatique, de la salive, ne donnent que du maltose, a conduit à admettre dans le sang l'existence d'une *maltase*, capable de transformer le maltose en glycose et d'une amylase proprement dite.

Cellulases, cytases.

La cellulose est souvent utilisée par les organismes végétaux et cette assimilation est précédée par des modifications profondes se traduisant principalement par une solubilisation de la matière qui en même temps s'hydrate. Ces phénomènes sont déterminés par une diastase dénommée *cytase*.

Etant donnée la diversité des celluloses, tant au point de vue de leur constitution que de leurs propriétés physico-chimiques, il faut admettre *a priori* l'existence d'un certain nombre de cytases ou de ferments cytohydrolysants.

Ce fut Sachs qui le premier constata que pendant la germination des noyaux de dattes, la cellulose de l'albumen se dissout graduellement et que les produits de dédoublement sont absorbés par la jeune plante et transformés en amidon transitoire. Green obtint avec les noyaux de dattes une solution glycérinée active sur certaines celluloses et provoquant leur gonflement et même leur dissolution. La destruction des tissus végétaux par les moisissures doit être également attribuée à une sécrétion de cytases (Effront), mais ces ferments n'ont pu être isolés en raison de leur altérabilité et parce qu'ils ne s'accumulent pas dans les cellules.

Brown et Morris ont étudié surtout l'action de la cytase que l'on rencontre dans l'orge germée et qui est plus stable et facilement obtenue.

La cytase apparaît bien avant l'amylase au début de la germination des céréales ; c'est grâce à son action dissolvante que, pendant la germination, la contexture du grain change et qu'il devient friable.

Les transformations chimiques déterminées par la cytase sur les celluloses sont encore mal connues. Il est fort probable

que, dans la plupart des cas, l'attaque de la molécule va jusqu'à la production de sucres (glycose, pentose, mannose, galactose); mais parfois, cependant, il y a seulement formation d'hémicelluloses solubles, dissociation des parois cellulaires et dégagement des cellules amylacées, comme a pu le constater J. GRUSS.

Les recherches effectuées sur les mammifères pour mettre en évidence la présence d'un ferment agissant sur la cellulose ont été négatives. BROWN a bien signalé la présence d'une cytase dans l'intestin des animaux qui se nourrissent de grains, mais SCHEUNERT a montré que ces ferments proviennent, non de l'individu, mais des bactéries que renferme son intestin. KNAUTHE a signalé la présence chez les poissons d'un ferment cytolytique; BIEDERMANN et MORITZ ont extrait du tube intestinal de l'*Helix pomatia* une cytase très active.

Séminase, caroubinase.

EFFRONT a découvert une diastase qui agit sur la caroubine, hydrate de carbone contenu dans les graines de *Ceratonia siliqua*. Cette diastase détermine une action liquéfiante et saccharifiante sur l'albumen de cette graine pendant la germination.

Cette enzyme présente un certain intérêt, car elle constitue le premier exemple que nous ayons connu de ferments susceptibles de désagréger des albumens cornés. Depuis, BOURQUELOT et HERISSEY ont retrouvé des diastases saccharifiant la mannogalactane; ils ont en particulier isolé de la luzerne une diastase très active.

On rencontre cette diastase chez les animaux inférieurs; BIERRY et GIAJA l'ont découverte dans l'hépato-pancréas de l'escargot.

SEILLIÈRE a également signalé chez ce même animal une *xylanase* agissant sur les xylanes.

Inulinase.

Certaines plantes renferment comme hydrate de carbone de réserve de l'inuline, et généralement on y rencontre aussi une diastase spéciale, l'*inulase* ou *inulinase*.

Elle a été découverte par GREEN dans les tubercules d'*Helian-*

thus tuberosus. Bourquelot l'a retrouvée dans un certain nombre de moisissures, l'ail, l'oignon et divers autres végétaux.

Sous son influence, il y a hydratation progressive de la molécule complexe que représente l'inuline et finalement transformation en lévulose.

Pectase et Pectinase.

Nous réunirons dans un même paragraphe ces deux diastases, bien que la première se rattache en fait aux ferments coagulants et la seconde aux ferments saccharifiants.

Frémy a désigné sous le nom de pectose un hydrate de carbone que l'on rencontre dans les pulpes de carottes, de betteraves et dans les parties molles des fruits. Cette substance insoluble dans l'eau et l'alcool ressemble beaucoup à la cellulose. Pendant la maturation des fruits cette substance se transforme en pectine, puis en pectates. La transformation de la pectose en pectine se fait très probablement par l'intermédiaire d'un ferment, mais il n'a pas été encore isolé.

Celle de la pectine en pectates est mieux connue; elle est due à un ferment, la *pectase*. Son action sur une solution de pectine se manifeste par la gélatinisation du liquide. Le mécanisme de la réaction n'est pas exactement connu.

Bertrand et Mallèvre ont montré que la réaction se produit seulement en présence de certains sels (calcium, baryum, strontium).

Cette diastase est inhibée dans les milieux acides.

Sous le nom de *pectinase*, on a désigné une diastase qui liquéfie avec formation de sucre réducteur le coagulum produit par la *pectase* dans les solutions de pectine. La première observation relative à l'existence d'une telle diastase est due à De Bary. Brown et Morris, puis Bourquelot l'ont décélée dans diverses plantes supérieures.

CHAPITRE V

FERMENTS DÉDOUBLANT LES GLUCOSIDES

On désigne sous le nom de glucosides des composés, retirés surtout du règne végétal, qui, sous l'influence des acides ou des ferments, absorbent une ou plusieurs molécules d'eau et se dédoublent en un composé particulier variable et en glucose, ou en une variété voisine de sucre. Ils doivent être considérés comme des éthers du glucose.

Le mécanisme de la formation des glucosides dans les cellules vivantes est encore peu connu. Il est fort probable que leur formation est due à une condensation moléculaire suivie de déshydratation, déterminée peut-être par des ferments particuliers, encore inconnus.

D'après A. Gautier, on peut expliquer la formation de certains glucosides comme l'arbutine, la salicine, par condensation de plusieurs molécules d'aldéhyde formique.

Le rôle que jouent ces glucosides dans les tissus végétaux est encore mal connu. Il est évident que certains d'entre eux jouent le rôle de matériaux de réserve; mais dans d'autres cas, l'assimilation des glucosides est peu probable en raison de la mise en liberté de substances toxiques qui sont susceptibles d'agir d'une façon particulièrement défavorable sur les cellules, et, dans ce cas, on leur attribue un rôle de défense pour la plante.

Lorsqu'on constate la présence d'un glucoside dans un tissu végétal, on y rencontre presque constamment des diastases sous l'influence desquelles ces éthers sont susceptibles de s'hydrater et de se dédoubler en régénérant un sucre. D'ordinaire, comme l'ont tout spécialement montré les expériences de Guignard, ces diastases sont renfermées dans des cellules

spéciales qui les isolent des substances sur lesquelles elles sont capables d'agir.

Les diastases des glucosides présentent cette particularité de ne pas être exclusivement spécifiques, mais de porter leur action sur toute une série de corps.

I. — ÉMULSINE

L'émulsine, dénommée encore *amygdalase* ou *synaptase*, est une diastase qui dédouble l'amygdaline des amandes amères pour donner naissance, par fixation de deux molécules d'eau, à du glucose, de l'aldéhyde benzoïque et du nitrile formique.

Cette diastase fut découverte, en 1830, par LIEBIG et WÖHLER dans les amandes amères.

Elle se rencontre également dans les amandes douces, qui ne contiennent point d'amygdaline, et dans la plupart des graines des rosacées. Depuis une douzaine d'années, en raison de l'importance toxicologique des glucosides donnant naissance par dédoublement à de l'acide cyanhydrique, un grand nombre de travaux ont été entrepris sur cette question et GUIGNARD, BOURQUELOT, HERISSEY, LUTZ, LEFEBVRE, VAN ITALLIE ont signalé la présence de l'émulsine dans un grand nombre de familles et l'ont rencontrée dans toutes les parties des plantes.

L'émulsine est susceptible de dédoubler un grand nombre de glucosides, et BOURQUELOT s'est servi de cette propriété pour déceler dans certaines plantes la présence de glucosides sur lesquels cette enzyme peut agir. Il détermine la quantité de glucose produite par la mesure du pouvoir réducteur et de la déviation polarimétrique.

Les principaux glucosides sur lesquels l'émulsine agit sont les suivants :

L'amygdaline $C^{20}H^{27}AzO^{11}$, qui absorbe deux molécules d'eau et donne deux molécule de glucose et une molécule d'aldéhyde benzoïque et d'acide cyanhydrique ;

L'amygdonitrile-glucoside du *Cerasus padus*, qui est une amygdaline ne possédant qu'une molécule du glucose ;

La lauro-cérasine, glucoside du laurier-cerise, qui est l'isomère du précédent ;

La sambunigrine, glucoside du *Sambucus niger*, qui constitue un troisième isomère ;

La coniférine, qui donne une molécule de glucose et d'alcool coniférilique ;

La glycovanilline, qui donne du glucose et de la vanilline ;

La salicine, qui se dédouble en glucose et saligénine ;

L'arbutine, qui se dédouble en glucose et hydroquinone ;

L'hélicine, en glucose et hydrure de salicyle.

Elle agit également sur la taxicatine (Lefebvre) ; la verbénaline (Bordier) ; la vicianine (Bertrand) ; l'érytaurine (Hérissey) ; la syringine (Vintilesco) ; la durrhine (Dunstan et Henry) ; l'aucubine (Bourquelot) ; l'oleuropéine (Bourquelot) et quelques autres.

L'émulsine dans les amandes des rosacées est localisée dans les cotylédons.

Dans les feuilles de laurier-cerise, elle se trouve dans les cellules de l'endoderme (Guignard).

Elle donne des réactions caractéristiques avec la solution d'orcine et le réactif de Millon. Avec ce dernier, les cellules végétales contenant de l'émulsine se colorent en rouge. Quand on chauffe avec précaution les cellules à émulsine avec une solution d'orcine, on obtient une coloration violette.

L'émulsine se prépare facilement. On prend du tourteau d'amandes douces mondées, pilées et pressées énergiquement pour les débarrasser de la plus grande quantité possible d'huile.

Le tourteau, bien divisé, est mis à macérer, pendant quelque temps, avec trois fois son volume d'eau. On brasse souvent. On comprime ensuite la masse et on obtient un liquide chargé d'huile, que l'on abandonne pendant quelques heures à une température de 30° C. La couche huileuse, qui s'est amassée à la surface, est alors séparée par décantation du liquide inférieur. Ce dernier est filtré avec soin et traité par l'alcool fort, qui précipite l'enzyme. Le précipité lavé ensuite par de l'alcool à 95° est desséché dans le vide (Effront).

L'émulsine, ainsi obtenue, se présente sous forme d'une poudre jaunâtre, riche en matières minérales, très soluble dans l'eau. Lorsqu'elle a été bien desséchée, ses propriétés fermentaires ne sont pas détruites par une température de 100° C. et elles peuvent se conserver longtemps sans altération.

L'émulsine, qui agit sur des corps très différents au point de vue chimique, agit différemment sur les divers glucosides d'après leur configuration. C'est ainsi qu'elle agit sur le β-méthyl-dextroglucoside, alors qu'elle est sans action sur l'α-méthyl-dextroglucoside.

Rosenthaler a montré que, si on met en présence d'émulsine, de l'aldéhyde et de l'acide cyanhydrique, il se forme, grâce à l'action de l'émulsine, de la *d*-benzaldéhydecyanhydrine qui peut être transformée en acide *l*-amygdalique par l'acide chlorhydrique.

Si on sature à moitié une solution d'émulsine avec du sulfate d'ammoniaque, on a un précipité de *g*-émulsine, tandis que la partie claire du liquide contient de la *d*-émulsine.

Il existe dans l'émulsine, d'après le même auteur, une troisième substance catalytique qui active la fixation de l'acide cyanhydrique sur les aldéhydes, sans avoir d'action sur l'activité optique.

D'après G. Bertrand et A. Compton, l'émulsine d'amandes est un mélange de deux diastases : l'*amygdalase*, qui dédouble la disaccharide engagée dans la molécule de l'amygdaline, et l'*amygdalinase*, qui sépare le nitrile de la molécule sucrée. L'optimum d'action des deux ferments se manifeste au voisinage de 40°, mais ce chiffre varie dans de larges mesures avec les conditions expérimentales.

L'émulsine est détruite par les alcalis, mais seulement paralysée par les acides et les sels minéraux.

Elle est fortement touchée par la pepsine, moins par la trypsine, peu par la papaïne. Le suc gastrique n'empêche cependant pas le dédoublement de l'amygdaline par l'émulsine. Un animal auquel on a fait ingérer ce glucoside meurt en quelques heures (Cl. Bernard).

Le chloroforme, l'éther, le thymol, le chloral, l'acide cyanhydrique n'ont aucune action sur l'émulsine, mais l'aldéhyde formique la paralyse.

On a reconnu chez les animaux supérieurs la présence de ferments analogues à l'émulsine. Gérard en a décrit dans les reins de chevaux et de lapins et dans le liquide intestinal de lapins nourris avec de la salicine. Gounnesmann en a trouvé dans le foie.

Hildbrandt a signalé la décomposition dans l'organisme de la salicine et de la phloridzine.

Kobert et son élève Fischer ont reconnu la présence d'émulsine chez les araignées et quelques insectes ; Bourquelot, chez les céphalododes ; Bierry et Giaja, chez les mollusques.

Hildbrandt a pu obtenir chez les animaux la formation d'une *antiémulsine*.

A côté de l'émulsine, on peut ranger un certain nombre de

ferments qui paraissent être très voisins et qui possèdent une action hydrolysante analogue sur certains glucosides. Ce sont :

La *populinase* et la *phloridzinase* de Bierry et Giaja ;
La *linamarase* de Jorissen et Haires ;
La *lotase* de Dunstan et Henry ;
La *géase* de Bourquelot ;
La *gaulthérase* de Procter ;
La *rhamnase* de Marshall Ward et Dunlop ;
L'*isatase* de Lockeren-Campagne et Bréaudat.

II. — MYROSINE

La myrosine est un ferment qui dédouble la *sinigrine*, ou myronate de potasse, et quelques glucosides voisins. Elle fut découverte par Bussy dans les semences des graines de moutarde noire. Cette diastase se rencontre non seulement dans cette graine, mais aussi dans la moutarde blanche et un grand nombre de plantes de la famille des crucifères, des capparidées, des tropéolées et des résédacées (L. Guignard).

Dans la moutarde noire, elle agit sur la sinigrine en donnant naissance à du glucose, à du sulfate acide de potasse et à de l'isosulfocyanate d'allyle, qui constitue l'essence de moutarde. C'est par un mécanisme analogue que se produisent les essences de cresson, de cochléaria, etc.

Les recherches de Guignard ont montré que l'essence ne peut se former dans la plante vivante, par suite de la localisation du ferment dans des cellules spéciales, distinctes de celles où se trouve la sinigrine. Ces cellules sont disséminées dans le parenchyme cotylédonaire et se colorent en rouge par le réactif de Millon et en violet par l'acide chlorhydrique chaud.

On connaît peu de chose sur le mode d'action de la myrosine et sur ses conditions d'activité. Elle se rapproche beaucoup de l'émulsine et perd ses propriétés hydrolysantes vers 70°. Par conséquent, toutes les préparations à base de farine de moutarde, faites dans le but d'utiliser la formation de l'essence, doivent être pratiquées à froid ou avec de l'eau tiède.

CHAPITRE VI

FERMENTS DÉDOUBLANT LES GRAISSES

LIPASES

On désigne sous ce nom des ferments qui possèdent la propriété de dédoubler les graisses neutres.

C'est Claude Bernard, le premier, qui a montré que le suc pancréatique agité avec de l'huile ou de la graisse fondue donne des émulsions stables, dont l'acidité va en augmentant, par suite de la mise en liberté de quantités croissantes d'acides gras.

Duclaux a attiré l'attention sur ce fait que Claude Bernard a confondu en une seule deux actions très différentes : l'émulsion et l'acidification de la graisse. La première est due à la réaction alcaline et à la viscosité du liquide, mais non à l'action de l'enzyme.

Pour simplifier l'étude du phénomène, Hanriot a employé une matière grasse soluble dans l'eau : la monobutyrine de la glycérine.

Il existe des lipases surtout dans le règne animal, mais il en existe également dans le règne végétal. Green et Siegmund ont découvert la lipase des graines oléagineuses en germination, et Hanriot a confirmé le fait.

Green a étudié le pouvoir lipasique des graines de ricin en germination, et Siegmund celui des graines de colza, de pavot, de ricin, de chanvre, de lin et de maïs.

Connstein, Hoyer et Wartenberg ont apporté les données les plus exactes sur la lipase du ricin. Nicloux a montré que celle-ci est localisée dans le cytoplasma des cellules.

Gérard et Camus ont trouvé de la lipase dans le *Penicillium glaucum* et l'*Aspergillus niger*.

En dehors des ferments, qui ont la propriété de dédoubler les graisses neutres, et qui sont de véritables lipases, il y en a qui agissent sur la monobutyrine, l'éther acétique et les éthers des acides aliphatiques, qui sont de véritables *esthérasès*; on a le droit de se demander s'il faut les séparer des lipases véritables.

On trouve des lipases dans le suc intestinal du chien. Boldyreff a étudié chez le chien une lipase capable de dédoubler la monobutyrine, aussi bien que l'huile d'olive, le lait et le beurre; mais cette action est surtout énergique sur les graisses émulsionnées. La quantité de lipase contenue dans le suc intestinal est moindre que celle contenue dans le suc pancréatique, mais le ferment qui s'y trouve est plus stable.

Il faut rappeler à ce sujet les recherches d'Ewald, qui, en 1883, a réussi à montrer que la muqueuse intestinale du chien en survivance est capable de produire synthétiquement de la graisse au moyen de savon et de glycérine. Mais ces recherches ont été contestées récemment par Moore, ainsi que par Frank et Ritter.

Volhard a pu extraire de l'estomac d'hommes et d'animaux un ferment destructible par la chaleur et qui a la propriété de dédoubler les graisses émulsionnées.

La preuve de l'existence de ces ferments a été apportée d'une façon presque indiscutable par les recherches de Heinsheimer.

On a trouvé des lipases dans l'hépato-pancréas de beaucoup d'animaux (Biedermann et Moritz).

Le foie contient, ainsi que Ludy l'a montré, une lipase qui est capable, non seulement de saponifier sa propre graisse, mais aussi les graisses étrangères, telles que, par exemple, le beurre; mais cette action est très faible (Saxl).

Cependant Umber et Brugsch ont constaté que si on met en présence du suc de presse de foie une émulsion de jaune d'œuf, on obtient une lipolyse très énergique, quelquefois très supérieure à celle déterminée par le pancréas de ces mêmes animaux. D'ailleurs, l'adjonction de suc pancréatique augmente ce pouvoir lipasique du foie, tandis que, au contraire, l'adjonction de sang ou de suc entérique la diminue.

D'après Hanriot, le foie contient aussi une monobutyrase.

On a décelé la présence de lipase dans les reins (Lœper et Ficaï); on n'en a trouvé que des traces dans l'urine.

C'est le pancréas qui sécrète d'une façon constante et en plus grande abondance la lipase.

La lipase pancréatique n'a pas seulement, ainsi que POTTEVIN l'a montré, la faculté de saponifier les graisses, mais aussi celle d'en produire synthétiquement, lorsqu'elle se trouve en présence de glycérine et d'acides gras.

BOKAY a attribué aussi à la lipase du suc pancréatique la propriété de dédoubler la lécithine; mais d'après les recherches de KUTSCHER et LOHMANN, il est probable que cette action est due à un ferment spécial différent de la lipase.

Dans le sang, HANRIOT a trouvé aussi une lipase; mais ARTHUS, DOYON et MOREL soutiennent que cette lipase du sang n'est qu'une butyrase, car elle n'est pas capable d'hydrolyser les graisses, mais seulement la monobutyrine.

La lipase du sang est précipitable du sérum par un peu de sulfate d'ammoniaque. Lorsqu'on dialyse le sérum, elle disparaît complètement et ne se trouve plus ni en dedans, ni en dehors du sac.

Les lipases de l'estomac et du pancréas sont extrêmement labiles, et les acides faibles ou le chlorure de sodium altèrent le ferment. La même action est exercée par presque tous les antiseptiques et, en particulier, par le fluorure de sodium.

La lipase du pancréas est détruite à une température de 65° à 70°, et cette thermolabilité est plus grande en milieu alcalin qu'en milieu acide.

TAYLOR a remarqué que la présence de graisses protège le ferment. La lipase est insoluble dans l'eau, plus soluble dans la glycérine aqueuse ou dans l'éther contenant un peu de graisse.

Les solutions aqueuses de lipase sont en réalité des émulsions troubles. Lorsqu'on essaie de filtrer une de ces émulsions de lipase, celle-ci est retenue par le papier et se détruit très rapidement.

Des traces d'acide activent la lipase.

D'après de nombreux auteurs, la bile grasse, ou les sels biliaires qu'elle contient, activent la lipase pancréatique, et il semble que ce pouvoir activateur soit strictement limité à la lipase pancréatique et n'existe pas pour les lipases gastrique, intestinale et celle du ricin.

D'après DONATH, le pouvoir activateur des acides biliaires ne se fait sentir que pour une quantité limitée de ces acides.

Certains lipoïdes, tels que la lécithine, la jécorine et le pro-

tagon sont hydrolysés par la lipase pancréatique, beaucoup moins par la lipase gastrique, et pas du tout par la butyrase du sang.

Préparation. — On prépare la lipase pancréatique, d'après Pottevin, de la manière suivante :

Des pancréas de porc sont pulpés dans une machine à hacher, puis le produit ainsi obtenu est traité avec de l'alcool jusqu'à déshydratation complète. Le tissu ainsi déshydraté est de nouveau haché à la machine, filtré sur papier, de manière à en séparer la plus grande partie d'alcool. Le produit est ensuite mis dans un appareil de Soxhlet et extrait au moyen de l'éther aussi complètement que possible. La substance qui reste dans le filtre est débarrassée de l'éther et desséchée dans un courant d'air. Ce produit est étendu, d'après Dietz, sur du papier filtré, en couche mince, et lavé ensuite à l'eau froide, jusqu'à ce que le liquide filtré ne précipite plus par l'acide acétique faible. L'eau ne doit pas rester en contact avec la poudre ; aussi faut-il en ajouter de petites quantités et l'aspirer aussitôt ; on dessèche ensuite la poudre avec de l'alcool et de l'éther, puis on pulvérise. On constate ainsi que le ferment a perdu son pouvoir protéolytique, mais qu'il a conservé son pouvoir lipasique beaucoup plus actif et plus stable qu'avant le lavage.

Cette lipase est absolument insoluble ; on ne peut donc se servir de la poudre que sous forme d'émulsion, tandis qu'on peut obtenir, comme l'on sait, des solutions de trypsine absolument claires.

On utilise aussi, dans les laboratoires et en vue d'usages thérapeutiques, la lipase extraite de la graine du ricin.

Essai. — On essaye la valeur d'une lipase en la faisant agir sur une émulsion de graisse neutre ; on dose la quantité d'acide gras mis en liberté.

On peut avantageusement substituer à la graisse de la lécithine, puisque celle-ci est attaquable par la lipase et donne des émulsions stables et homogènes.

Pour faire une bonne émulsion de lécithine, il suffit de mesurer un poids donné de lécithine Byla, de lui ajouter cinquante fois son poids d'eau distillée et de soumettre le tout à l'agitation pendant deux à trois heures. On dose ensuite l'acidité du mélange, après lui avoir ajouté la lipase qu'on désire étudier.

Pour faire les dosages, on prend 5 à 10 cm^3 du mélange, on ajoute un volume égal d'alcool absolu, et on titre avec de la soude en présence de phénolphtaléine.

On a signalé que lorsque l'hydrolyse de la graisse ne se produit pas sous l'action d'une lipase, il suffit d'ajouter un peu de sulfate de manganèse pour voir l'action lipolytique s'établir.

On sait que Pottevin a montré le pouvoir synthétique de la lipase pancréatique, et que ses recherches ont été confirmées par Dietz. On peut se servir, pour démontrer ce pouvoir, d'un mélange d'un peu d'acide butyrique et de beaucoup d'alcool isoamylique.

D'après Pottevin, la température optimum pour la synthèse lipasique est de 35°.

CHAPITRE VII

OXYDASES

Pour vivre et exercer ses fonctions vitales, la cellule dépense continuellement de l'énergie qu'elle puise dans les matières organiques qui lui servent d'aliments. Elle les brûle avec le concours de l'oxygène pour transformer en chaleur et en travail l'énergie potentielle de ces matières. C'est là la raison d'être de la fonction respiratoire.

Lorsqu'on cherche à se rendre compte du mécanisme qui préside à ces oxydations, on constate qu'elles s'effectuent à une température à laquelle l'oxygène moléculaire serait incapable de les réaliser. Il faut donc que, pour arriver à oxyder leurs aliments, les êtres vivants possèdent le moyen d'*activer* l'oxygène et de le rendre apte à se combiner aux corps sur lesquels il est sans action dans les conditions ordinaires.

Le transport et la fixation de l'oxygène sur les corps oxydables se réalisent à l'aide des ferments oxydants, des *oxydases*. Claude Bernard avait prévu leur intervention : « La respiration des tissus, dit-il, n'est pas une combustion directe, ce n'est pas une fixation directe d'oxygène sur les matériaux du sang et de la substance azotée des tissus, mais nous devons admettre que cette combustion continuelle est une oxydation indirecte accomplie par des agents chimiques de la nature des ferments. »

Ces ferments ainsi entrevus par Cl. Bernard se rencontrent dans toutes les cellules vivantes, aussi bien végétales qu'animales. Les travaux de G. Bertrand, de Bach et Chodat, de

Salkowski, d'Abelous et Biarnes, de Linossier, de Bourquelot et de tant d'autres, ont montré et montrent tous les jours l'importance capitale de ces diastases dans le mécanisme intime des diverses fonctions vitales, à tel point que la présence de ces ferments constituerait pour ainsi dire une caractéristique de la vie, si nous n'étions parvenus à produire des oxydases artificielles analogues à celles que nous rencontrons dans les tissus vivants.

Sarthou et Fiquet admettent la spécificité des agents oxydants de l'organisme et, pour eux, chaque tissu, chaque cellule sécrète des ferments oxydants en quantité indispensable à son développement ; de plus, leur qualité varierait avec la matière à oxyder et l'oxydase destinée à détruire les hydrates de carbone ne serait pas identique à celle qui doit oxyder les albuminoïdes.

G. Bertrand a démontré que l'abondance des ferments oxydants était en rapport avec l'intensité de la croissance, chez les végétaux ; Abelous et Biarnes ont constaté le même fait pour les tissus animaux : le pouvoir oxydant des divers organes est plus énergique chez les animaux jeunes que chez les adultes. Les glandes et les organes appelés à jouer un grand rôle dans les phénomènes d'oxydation, tels que le poumon, la glande thyroïde, sécrètent beaucoup plus de diastases oxydantes que les organes dans lesquels les échanges sont réduits. C'est ainsi, comme le montre Sarthou, que la peau humaine ne contient aucune oxydase; celle des animaux fortement pigmentés, à pigmentation changeante, ou doués de pouvoir lumineux, est, au contraire, très riche en ferments oxydants.

Les ferments oxydants ont été divisés en trois catégories d'après leur mode d'action :

1° Les ***oxydases vraies*** ou ferments oxydants directs. Le type de ces corps est la *laccase* de G. Bertrand. Elles sont caractérisées par ce fait qu'elles prennent directement l'oxygène de l'air et le portent sur des substances facilement oxydables. Comme dit Duclaux, « elles permettent à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement à la température ordinaire et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que cet oxygène, sans les oxydases, n'attaquerait que plus lentement ».

Ces diastases oxydantes sont très répandues dans le monde végétal (Bourquelot et Bertrand), aussi bien chez les végétaux supérieurs que chez les champignons et les levures.

Dans le monde animal, elles jouent également un rôle fort important et se retrouvent dans un grand nombre de tissus (Enriquez et Sicard).

D'après leur action élective, les oxydases vraies ont été divisées en alcoolases, aldéhydases, purinoxydases, phénolases, tyrosinases.

Ce sont elles qui ont été le mieux étudiées et qui ont permis de constater l'importance toute particulière qu'il fallait attacher à la présence du métal (le manganèse par exemple, dans la laccase), que l'on rencontre dans les cendres de ces ferments et dont la proportion est en rapport direct avec l'activité oxydante (G. Bertrand).

Ces oxydases se reconnaissent facilement dans les tissus ou les liquides par les propriétés qu'elles possèdent de colorer directement et instantanément : la teinture de résine de gaïac en bleu, le gaïacol en rouge brique, la paraphénylène diamine en violet ou rouge suivant le milieu, l'hydroquinone en brun, le pyrogallol en rouge orange.

2° Les ***peroxydases***, ferments oxydants indirects, *anaéroxydases* de Bourquelot, sont des enzymes incapables d'oxyder directement les réactifs oxydés par les oxydases vraies. Leur action se borne à dédoubler des peroxydes, comme l'eau oxygénée, l'essence de térébenthine oxygénée, et à mettre en liberté l'oxygène actif. Pour certains auteurs, ils ont alors la propriété de s'emparer de cet oxygène et de le céder à d'autres corps facilement oxydables; pour d'autres, cet oxygène actif se fixe directement sur les corps dits « accepteurs ». Ces agents provoquent donc l'oxydation, indirectement, par l'intermédiaire d'un peroxyde dédoublé, d'où le nom d'*oxydases indirectes*; l'oxygène est fourni par le peroxyde (*peroxydases*) et non par l'air atmosphérique (*anaéroxydases*).

On ne sait encore rien de précis sur leur rôle dans l'organisme; cependant elles sont susceptibles d'intervenir dans les oxydations cellulaires, si l'on admet la théorie de l'auto-oxydation cellulaire, qui a été dernièrement exposée par Job. Elle est basée sur le fait que certains corps ont la propriété de fixer directement l'oxygène de l'air ou celui qu'apporte l'oxyhémoglobine, pour donner naissance à des peroxydes peu stables; ceux-ci sont dédoublés par les peroxydases (ou même sans leur intervention, disent certains auteurs), en donnant naissance à un oxyde stable inférieur, ou même en régéné-

rant l'auto oxydateur primitif. Ils rendent ainsi active une quantité d'oxygène exactement égale à celle qu'ils peuvent définitivement retenir (A. Job); ils sont de plus susceptibles de recommencer indéfiniment le transport de l'oxygène actif sur les corps accepteurs. Il est à remarquer que si l'on admet cette théorie et si l'on tient compte, d'une part, de la présence du métal nécessaire dans la peroxydase, d'autre part, de la possibilité de réaliser des phénomènes analogues au moyen de combinaisons métalliques synthétiques, on arrive à une conception beaucoup plus simple du ferment dont le support albuminoïdique devient l'accessoire et détermine simplement des conditions de milieu favorables à la suractivation des propriétés du métal.

Les peroxydases se trouvent dans presque tous les tissus végétaux. Chez les animaux, elles se localisent plus spécialement dans certaines cellules, en particulier dans les leucocytes. Elles ont surtout été étudiées par Battelli et Stern, qui ont reconnu leur présence dans presque tous les tissus glandulaires. Le foie est l'organe le plus riche en peroxydase. Le fait a été prouvé par des dosages quantitatifs effectués par oxydation de l'acide formique en CO^2 par l'eau oxygénée, en présence de la peroxydase précipitée par l'alcool des macérations tissulaires.

3° Les ***catalases***, que Bach et Lœw rangent parmi les ferments oxydants, se différencient des précédentes par ce fait qu'elles n'agissent que sur certains peroxydes et en particulier sur l'eau oxygénée, en la dédoublant avec mise en liberté d'oxygène à l'état *moléculaire inactif* D'après les recherches de Bach et de Chodat, les catalases fonctionneraient comme des agents protecteurs des portions les plus délicates de la cellule qui ne supporteraient pas une oxydation par trop énergique; ce serait pour les prémunir contre ce danger que les catalases auraient pour fonction de décomposer, avec mise en liberté d'oxygène passif, le peroxyde d'hydrogène qui résulterait de l'hydrolyse des peroxydes organiques formés en premier lieu. Elles agiraient également comme agents calorifiques, en transformant l'énergie chimique en chaleur, le peroxyde d'hydrogène étant un corps endothermique. Au point de vue objectif, les catalases se reconnaissent à ce fait qu'elles décomposent l'eau oxygénée avec production de grosses bulles gazeuses, tandis que les peroxydases la dédoublent

sans qu'il se manifeste à la vue aucun caractère de décomposition.

Les catalases jouissent de toutes les propriétés physiques des enzymes; elles sont solubles dans l'eau, détruites par l'ébullition, arrêtées en grande partie par la bougie; mais leur action paraît être beaucoup plus limitée que celle des autres diastases; elle ne se prolonge pas indéfiniment, mais est limitée par la quantité d'enzyme mise en œuvre. Il y a une véritable saturation de la diastase.

Les catalases sont très répandues aussi bien chez les végétaux que chez les animaux. Elles ont été spécialement étudiées par Battelli et M[lle] Stern. D'après eux, le foie est l'organe qui en contient le plus; puis viennent le sang, la rate, le thymus, le pancréas, etc.

Constitution des oxydases. — Les nombreuses recherches de G. Bertrand, de Bourquelot, de Sarthou, de Trillat, de Wolff sur les différentes oxydases, ont montré qu'elles doivent être considérées comme des agents catalytiques résultant de la combinaison d'une matière albuminoïde très facilement hydrolysable, par suite dissociable, et d'un métal, fer ou manganèse. A cette combinaison seraient adjoints des corps appelés co-enzymes, qui posséderaient une action activante en même temps qu'ils créeraient des spécificités nouvelles. Il est probable que la différence établie entre les oxydases directes et indirectes n'existe pas, en réalité, et qu'elle provient de faits insuffisamment étudiés (Sarthou). Wolff a pu transformer par modification minime de la réaction du milieu une peroxydase en oxydase vraie.

Les recherches de Bredig, d'Al. Robin et Bardet, de Wolff, sur la composition et les propriétés des métaux-ferments (métaux colloïdaux) et l'impossibilité d'isoler les diastases, ont conduit Nægeli, Jager et Arthus à émettre la théorie de l'*enzyme-propriété*, dans laquelle les enzymes sont considérées non plus comme des substances, mais comme des forces, et, pour employer l'expression d'Arthus, « non comme de la matière, mais comme des propriétés de la matière ».

Propriétés générales. — Comme toutes les diastases, les oxydases sont éminemment instables; elles sont détruites par la chaleur au-dessus de 60°. Leur optimum d'action se fait sentir entre 38° et 40°.

Elles sont toutes plus ou moins sensibles à l'action du chloro-

forme et de l'éther, cependant ce dernier semble moins actif. L'alcool et l'acétone ne les gênent pas, à condition d'être suffisamment dilués. Les arsenicaux, le nitrile formique, le chloral agissent comme toxiques sur elles.

D'après EFFRONT, l'oxydation des substances basiques est favorisée par l'acidité du milieu et celle des substances acides par l'alcalinité.

La lumière favorise beaucoup les oxydations, comme l'a démontré OSWALD pour les peroxydases.

Les recherches de BATTELLI et de STERN ont montré que l'activité des diastases oxydantes était intimement liée à la vitalité cellulaire et qu'elle diminuait plus ou moins vite après la mort suivant les tissus dans lesquels elles se trouvent.

Préparation. — Etant donnée leur labilité, la préparation de ces oxydases est délicate; on peut utiliser la méthode des extraits glycérinés ou faire simplement un suc de presse.

EFFRONT les prépare ainsi : les organes sont pulpés, puis mis en contact avec de l'éther ou du chloroforme additionnés d'eau. Cette macération filtrée est ensuite précipitée par l'alcool; on redissout le précipité dans l'eau et on le précipite à nouveau. Le chloroforme atténue toujours l'activité de l'oxydase.

Alcooloxydases.

Fermentation acétique. — Lorsqu'on laisse de l'alcool dilué au contact de l'air, on constate qu'il devient acide au bout d'un certain temps par suite de la transformation d'une certaine quantité de ce corps en acide acétique par oxydation.

PASTEUR a prouvé que la transformation observée dans la nature est due au développement dans le liquide où elle se produit d'un être organisé et se trouve en rapport intime avec la vie de celui-ci.

Le ferment acétique de PASTEUR fut dénommé *Bacillus aceti*. Il est formé d'articles courts et gros, mesurant 3 μ au moins de long et 1,5 μ de large, associés en grand nombre en longs chapelets sinueux. En se développant à la surface des liquides alcooliques, ils y produisent rapidement un voile uniforme velouté.

La fermentation acétique avait été considérée par PASTEUR et

par Duclaux comme un simple phénomène d'oxydation dépendant d'une propriété spéciale du protoplasma, propriété qui ne se manifesterait que dans des circonstances nettement déterminées et pourrait rester latente lorsque les conditions favorables ne se rencontrent pas. On avait fait de cette fermentation le type des fermentations par oxydation, où l'organisme vivant ne sert pour ainsi dire que d'intermédiaire entre l'oxygène de l'air et la matière fermentescible.

Les recherches de Buchner et Gauret ont montré qu'il existe dans le *Mycoderma aceti* un ferment spécial, l'*alcooloxydase*, qui agit comme une oxydase vraie. Ces auteurs ont également mis en évidence dans cet organisme la présence d'une catalase. Le suc de presse du mycoderme ne renferme pas d'oxydase; on arrive à l'extraire par la méthode à l'acétone.

On n'a pas retrouvé de manganèse dans les cendres de cette levure, mais du fer. A côté de cette oxydase, Buchner en a signalé une autre, dénommée *glucacétase*, qui serait susceptible de donner de l'acide acétique, directement, en partant du sucre.

L'alcooloxydase agit sur l'alcool dilué en présence du carbonate de chaux et le transforme en acide acétique. L'optimum de concentration pour l'alcool est de 4 °/₀. L'optimum de température varie entre 25° et 30°. Au-dessous de 10° et au-dessus de 45°, son pouvoir diminue considérablement.

Elle est peu sensible à l'action des acides.

Elle est susceptible d'oxyder l'alcool propylique.

Acidoxydases.

Il existe un certain nombre de microorganismes qui, par un mécanisme analogue, sont susceptibles de donner des acides en partant des sucres. Zopf a montré que le *Saccharomyces Hansenii* donne à partir du sucre, du dextrose, du galactose, de la mannite, de l'acide oxalique.

Banning a signalé également quelques bactéries qui fabriquent ce même acide.

Deux hyphomycètes, les *Citromyces Pfefferianius* et *glaber* donnent, d'après Wehmer, de l'acide citrique en partant du sucre.

G. Bertrand et Emmerling ont constaté que le *Bacterium xylinum* transforme par oxydation la sorbite en sorbose et la xylose en acide xylonique.

Aldéhydases.

Il existe dans l'organisme animal des oxydases vraies, qui oxydent l'aldéhyde salicylique et les substances analogues.

En 1882, Jacquet fit des expériences sur l'oxydation de l'alcool benzylique et de l'aldéhyde salicylique avec des fragments de poumons, de reins, de muscles de cheval congelés et broyés. Ces magmas provoquaient une oxydation qui ne se produisait plus lorsque les organes avaient été ébouillantés. Il reconnut que l'extrait aqueux détermine aussi bien l'oxydation que les cellules elles-mêmes.

Abelous, puis Spitzer et Rohmann retrouvèrent le même ferment dans le rein, le sang et divers autres organes des mammifères.

Jacoby l'a isolé du foie par précipitation fractionnée au moyen du sulfate d'ammoniaque et purification par précipitation des albumines, au moyen de l'alcool dilué et de l'acétate d'uranyle. Le ferment ne présente plus alors de réaction albuminoïdique. L'aldéhydase dialyse très mal, mais passe à travers une bougie Chamberland. Elle précipite par l'alcool. Elle n'épuise pas son action par oxydation de l'aldéhyde salicylique. Elle agit au maximum vers 60° et résiste jusqu'à 100°.

Les acides et les alcalis (NaOH 1 °/₀) entravent son action, de même que le chloroforme, les nitrites, les nitrates, l'hydrogène sulfuré et l'oxygène pur. Elle agit beaucoup mieux dans le vide qu'à l'air (Abelous et Aloy).

D'après Jacquet et Jacoby, elle ne se trouve pas dans le sang. Pour Abelous et Biarnes, elle s'y rencontre en faible proportion.

On la rencontre surtout dans le foie, les poumons, la rate, les muscles, peu dans les nerfs et le pancréas.

Moro la trouve dans le lait de vache, mais non dans le lait de femme.

D'après Abelous, les organes des animaux jeunes seraient plus riches en aldéhydases que ceux des adultes.

Elle ne paraît pas exister dans les plantes.

Purinoxydases.

La transformation des nucléines dans l'organisme s'opère par l'action de toute une série de ferments oxydants. Les acides nucléiniques sont dédoublés par la *nucléase* de l'intestin avec mise en liberté de bases puriques.

Il y a mise en liberté d'adénine et de guanine; mais, dans les tissus, existent des diastases désamidantes qui transforment l'adénine en hypoxanthine et la guanine en xanthine (*adénase* et *guanase* de W. JONES), et une diastase oxydante qui transforme l'hypoxanthine en xanthine, et finalement cette dernière en acide urique, par nouvelle fixation d'oxygène.

Il y a donc transformation des deux amino-purines en oxypurines par fixation successive de deux atomes d'oxygène.

Les agents de ces transformations sont bien des diastases; elles ont été mises en évidence par WALTER JONES et ses collaborateurs, PARTRIDGE, WINTERNITZ et AUSTRIAN, qui en ont étudié la répartition dans les divers organes.

SCHITTENHELM a, le premier, observé la formation d'acide urique par action diastasique.

On peut isoler dans une certaine mesure ces diastases, en soumettant des bouillies d'organes, par exemple, à des macérations dans lesquelles on les précipite par fractionnement, au moyen du sulfate d'ammoniaque. Le précipité est soumis à la dialyse, après suspension dans l'eau, et on obtient un liquide possédant un pouvoir diastasique considérable. Il semble que la diastase désamidante se trouve dans tous les organes chez les mammifères, tandis que la diastase oxydante est plus localisée.

Chez le bœuf on l'a trouvée dans la rate, le foie, le poumon, l'intestin, les muscles et le rein. Les résultats varient d'une espèce à l'autre. La rate de bœuf et celle de cheval transforment quantitativement les amino-purines en acide urique, tandis que celle du chien est inactive (SCHITTENHELM). L'acide urique lui-même est détruit par une diastase uricolytique ou *uricase*. SCHITTENHELM l'a obtenue en partant d'extrait aqueux de rein précipité par l'acétate d'urane. On la retrouve également dans le foie du chien et dans le sang (RICHET, ASCOLI).

Chez les carnivores, le foie est beaucoup plus actif que le rein; le contraire s'observe pour les herbivores. Le muscle renferme également l'uricase, mais en quantité moindre.

Chez le chien, le lapin, le bœuf, le singe, cette uricolyse donne naissance à l'*allantoïne*; cette transformation a été obtenue au moyen d'extraits d'organes par WRICHOWSKI. Les organes de l'homme paraissent dépourvus d'uricase (BATTELLI et STERN, MILLER et W. JONES); cependant, d'après les expériences de BURIAN, l'excrétion de l'acide urique injecté varie suivant les individus; dans certains cas, on n'en retrouve que 50 % et

l'acide urique n'est certainement pas le produit final du métabolisme des purines.

SCHITTENHELM et SCHMID ont constaté, chez l'homme, à la suite de l'ingestion de 10 gr. d'acides nucléiniques, que l'acide urique de l'urine était peu augmenté, tandis que la quantité d'urée était nettement accusée et représentait 87 °/₀ de l'azote total au lieu de 84 °/₀. Il n'y a pas d'augmentation de l'allantoïne urinaire. Le surplus de l'acide phosphorique apporté par l'acide nucléinique avait été retrouvé dans l'urine, ce qui constitue un excellent contrôle. La question demeure ouverte, mais il semble cependant prouvé qu'une partie de l'acide urique formé est détruite chez l'homme par un mécanisme encore inconnu.

II. — OXYDASES VÉGÉTALES

Phénolases.

Ce groupe est constitué par un certain nombre d'oxydases qui oxydent les phénols et les amines aromatiques avec formation de produits colorés, qui donnent une coloration bleue avec la teinture de gaïac et sont cependant sans action sur l'aldéhyde salicylique.

Le type de ces ferments est la *laccase*, que G. BERTRAND découvrit en 1894 dans le latex de l'arbre à laque du Tonkin. Cette étude le conduisit à la recherche systématique des oxydases dans le règne végétal et à diverses recherches sur leur constitution.

A vrai dire, les diastases qui colorent les chromogènes aromatiques avaient été maintes fois signalées depuis les essais de SCHÖNBEIN en 1868, mais ces constatations étaient restées à l'état de faits incoordonnés.

Les premières données sur la laccase sont dues à HIKOROKURO YOSHIDA, qui, étudiant l'oxydation du latex, constata que l'acide uruschique $C^{14}H^{18}O^{2}$ se transformait en acide oxy-uruschique $C^{14}H^{18}O^{3}$. G. BERTRAND obtint, en partant du latex, un corps précipitable par l'alcool, doué de propriétés diastasiques, la *laccase*, et un polyphénol soluble dans l'éther, le *laccol*; il constata que ce laccol s'oxyde très facilement par la laccase, et que cette oxydation augmente avec la dose de laccase employée.

Il fit ultérieurement agir la laccase sur des corps voisins, l'hydroquinone, le pyrogallol, et il constata que tous les polyphénols, en présence de laccase, absorbent une certaine quantité d'oxygène, alors qu'ils ne s'oxydent pas en l'absence de diastase ou au contact d'une solution diastasique chauffée à 100°.

Bertrand découvrit ensuite une réaction très sensible pour déceler la présence d'oxydases dans les plantes. Il constata que la teinture de gaïac prend une coloration bleue intense en présence de laccase et de l'oxygène de l'air.

La sensibilité de cette réaction lui permit de reconnaître la présence d'oxydases du même type dans un grand nombre de végétaux : betteraves, carottes, navets (racines); pomme de terre (tubercules); asperge (tige); luzerne (tiges, feuilles), pommes, poires, marronnier (fleurs), etc.

Pour extraire ces diastases, G. Bertrand préparait le suc par pression des organes traités, l'additionnait de chloroforme et l'abandonnait vingt-quatre heures pour obtenir un coagulum gommo albumineux ; il filtrait et précipitait par l'alcool fort. C'est ainsi qu'il put constater que les diastases de cette série étaient d'autant plus abondantes que les organes étaient en voie d'accroissement plus prononcé.

Bertrand et Bourquelot étudièrent ensuite ces ferments dans les champignons.

Isajew retrouva plus tard une phénolase dans l'orge et la levure de bière, et des recherches, qui se poursuivent tous les jours, montrent leur diffusion dans les organes les plus divers et décèlent leur importance dans la production des phénomènes de nutrition.

Ces diastases furent également trouvées en grande abondance chez les animaux, et Abelous et Biarnès les avaient dénommées *diastases globulines*, en raison de la constance avec laquelle on les rencontre associées avec ces albumines. Elles existent également dans le sang, où elles facilitent les échanges respiratoires entre l'oxyhémoglobine et les tissus. D'après Portier, ce seraient surtout les globules blancs qui seraient générateurs d'oxydases et d'eux proviendrait également leur présence dans le pus.

Carnot a rencontré une phénolase dans la salive de l'homme et du chien, Morro Gillet et Marfan dans le lait de vache et non dans le lait de femme. Alsberg a signalé la présence d'une oxydase de cette série dans les tumeurs mélaniques.

Ces diverses phénolases paraissent être de nature albumi-

noïdique ; en tout cas, elles sont toujours intimement liées à une albumine, qui semble constituer la partie thermolabile, tandis que le sel manganeux ou ferreux représenterait le complément minéral thermostabile. Elles sont précipitables par l'alcool et le sulfate d'ammoniaque (Slowtzsoff). Elles perdent leur activité par l'action de la chaleur (70°-90°) et de certains agents chimiques, comme les acides, les alcalis, le sublimé, le fluorure de sodium, le fluosilicate de soude (Aso).

Certains alcaloïdes paralysent leur action : morphine, codéine, nicotine, quinine, cinchonine, strychnine ; les autres sont sans action.

Tyrosinase.

La tyrosinase est une diastase qui se rapproche beaucoup des phénolases, mais qui, cependant, en est nettement distincte, comme l'a montré Bertrand.

On a constaté, tout d'abord, que les sucs extraits des betteraves et de quelques autres végétaux prenaient, au contact de l'air, une coloration rouge, puis noire.

Ce phénomène est dû à l'oxydation de la tyrosine, qui se trouve dans ces végétaux, et cette oxydation ne se produit plus, comme l'a montré Bertrand, lorsque le suc des plantes a été porté à 100°. Ce fait indiquait l'intervention d'une oxydase. Bertrand a constaté que la laccase ne détermine pas l'oxydation de la tyrosine qui, au point de vue chimique, est l'acide oxyphénylamino-propionique et se trouve, par conséquent, fort différente des polyphénols en ortho ou para, sur lesquels agissent spécialement les phénolases.

La tyrosinase fut isolée par Bertrand d'un certain nombre de végétaux : pommes de terre, dahlias, champignons. Bourquelot l'a extraite de la *Russula nigricans*, dont la macération dans l'eau chloroformée est particulièrement active. Ce même auteur put reconnaître la présence de ce ferment dans un grand nombre d'espèces de champignons appartenant aux genres : *Russula*, *Lactarius*, *Boletus*, *Psalliota*, *Amanita*, etc.

La tyrosinase n'est pas aussi répandue que les phénolases, mais elle se rencontre assez souvent, associée avec elles, dans un même suc végétal. Bertrand est parvenu à dissocier leur action par suite de la facilité avec laquelle la tyrosinase perd ses propriétés par l'action de la chaleur (50°-60°), tandis que les phénolases sont beaucoup plus stables.

Bertrand a également constaté que la tyrosinase du son de froment est susceptible d'oxyder un certain nombre de substances : p.-oxyphényléthylamine, p.-crésol, phénol, acide p.-oxybenzoïque, etc.

Bourquelot a montré que, pour la tyrosinase comme pour les phénolases, l'oxydation des substances à fonction basique est favorisée par l'acidité du milieu, tandis que les substances à fonction acide s'oxydent mieux en milieu alcalin.

De récents travaux ont montré la présence de la tyrosinase chez quelques animaux. Von Furth et Schneider l'ont trouvée dans l'hémolymphe de quelques lépidoptères; Lesser, chez l'*Hydrophilus piceus*; Cotte, chez l'écrevisse et la *Sepia officinalis*. Gessard et Neuberg ont décelé sa présence dans des cas de tumeurs mélaniques et de tumeurs des capsules surrénales. Ce dernier a pu retirer de ces tumeurs un ferment susceptible d'oxyder l'adrénaline et le tryptophane, en donnant naissance à des produits colorés.

Oxydases de nature inconnue.

Parmi ces dernières, il faut surtout citer la *luciférase* de R. Dubois, qui détermine la production de la lumière physiologique chez le *Pholas dactylus*, par action oxydante sur une substance albuminoïde spéciale, le luciférine.

Réductases.

A côté des ferments oxydants, on a découvert des ferments réducteurs. La plus connue des réductases est celle qui a été étudiée sous le nom de *philothion* par Rey Pailhade; plus tard, Abelous et Gérard ont également mis en évidence la présence dans le rein d'un ferment réducteur qui est susceptible de transformer les nitrates en nitrites, la nitrobenzine en aniline, les sélénites en séléniures; qui est également susceptible de donner de l'hydrogène sulfuré en partant du soufre à l'état libre.

Ces diastases réductrices et hydrogénantes sont fort répandues dans les tissus animaux et végétaux, principalement dans

les organes jeunes (ALOY); on les retrouve même dans les organismes inférieurs, les levures, les algues sulfuraires (OLIVIER).

Etant donné l'intime liaison des phénomènes d'oxydation et de réduction dans l'organisme, on comprend facilement le rôle important que jouent ces ferments encore mal connus dans les phénomènes de nutrition, et en particulier, de désassimilation, qui se passent au sein des tissus.

CHAPITRE VIII

FERMENTS FIGURÉS

I. — LES FERMENTS ALCOOLIQUES, LEVURES

Comme nous l'avons signalé dans le chapitre précédent, la fermentation alcoolique est due à la sécrétion d'une *alcoolase* par un certain nombre de microorganismes du groupe des *Saccharomyces* ou levures. On a utilisé en thérapeutique un certain nombre de ces levures, soit à l'état frais, soit à l'état sec, et on a même essayé d'en retirer les principes actifs pour obtenir tout ou partie seulement de l'action qu'elles exercent sur la nutrition générale.

Les *levures* appartiennent presque toutes au groupe des blastomycètes. Ce sont des corpuscules ovales, ronds ou elliptiques, parfois allongés, mesurant 8, 9 ou 10 μ de diamètre. Leur membrane cellulosique est mince, résistante, élastique, si elle est jeune. Le protoplasma est homogène, incolore; il présente des vacuoles et un petit granulum très réfringent, doué, pendant la fermentation, de mouvements browniens. La levure possède un noyau constitué par une membrane fine, un caryoplasme plus ou moins homogène et un nucléole. Il ne se divise jamais par caryokinèse.

Dans un liquide fermentescible, la cellule de levure se gonfle en un ou plusieurs points de sa surface; ce renflement vésiculeux grossit peu à peu, épaissit son enveloppe et atteint la grosseur de la cellule mère, dont il se détache. Pendant le bourgeonnement, le nucléole s'allonge, puis il se divise en deux, une moitié pénétrant dans le bourgeon pour compléter la nou-

velle cellule. Lorsque les globules restent unis en amas ramifiés, on a la *levure haute*; s'ils sont isolés ou deux par deux, on à la *levure basse*.

Les levures affectent les formes les plus diverses suivant leur milieu de culture et leur mode d'existence, tantôt allongées, rameuses, pyriformes, tantôt rondes ou ovales.

Elles jouissent d'une vitalité intense et se conservent dans tous les milieux. Elles sont particulièrement résistantes après dessiccation et mieux encore quand elles ont formé leurs spores.

On a constaté depuis longtemps qu'il existe différentes espèces qui agissent de façon différente sur les éléments des milieux de culture. De nombreux travaux, spécialement ceux de Hansen, ont démontré la spécificité d'action des différentes levures et même des différentes races de levures; aussi maintenant utilise-t-on dans l'industrie des fermentations, des levures sélectionnées issues d'une seule cellule.

On emploie surtout, en thérapeutique, les levures de bière, les levures de raisin et les levures de figues; celles du cidre possèdent les mêmes caractères que celles du vin.

Les levures de brasserie sont constituées par les différentes variétés de *Saccharomyces cervisiæ* I, dont les cellules ont une longueur de 8 à 10 μ, et une largeur de 3 à 5 μ. Elles sont hautes ou basses; les premières forment facilement des spores. Elles sont très sensibles aux acides organiques, et spécialement à l'acide lactique.

Les levures de vin sont d'ordinaire constituées par le *Saccharomyces ellipsoïdeus* I et II. Leurs formes sont variées, rondes ou elliptiques; elles résistent à la chaleur, à l'acidité; elles provoquent une fermentation rapide, régulière, intense. Elles fournissent beaucoup d'alcool, beaucoup d'acides volatils et donnent un bouquet aux liquides fermentés qu'elles clarifient.

Les levures de figues sont constituées par le *Saccharomyces apiculatus*. Elles se distinguent des précédentes par leur forme et aussi par la petitesse de leurs éléments, qui n'atteignent guère plus de 5 à 6 μ. Elles sont particulièrement résistantes à l'action de la chaleur et des acides; elles s'acclimatent parfaitement dans les milieux intestinaux.

Ces différentes levures n'utilisent pas les sucres de la même façon. Certaines attaquent plus facilement le lévulose que le glucose, d autres utilisent mieux d'autres sucres. Le développement des levures varie également, suivant les espèces, avec

la constitution des milieux, leur alcalinité, ou, au contraire, leur acidité.

Les levures peuvent vivre en aérobiose, c'est-à-dire au large contact de l'air; dans ce cas elles se multiplient abondamment et consomment beaucoup de sucre. Elles peuvent également vivre de la vie anaérobie, mais, dans ce cas, la multiplication est plus pénible, et il y a peu de sucre transformé. Ces deux genres de vie peuvent être simultanés ou successifs. A l'abri de l'oxygène, dans le vide, la cellule de levure est en état de vie ralentie; elle ne se multiplie pas et est incapable de produire de la zymase et de fermenter.

Les levures acclimatées à la vie anaérobie sécrètent en abondance la zymase alcoolique et augmentent leur *pouvoir ferment*. On désigne sous le nom de pouvoir ferment d'une levure la quantité de sucre détruite par 1 gr. de cette levure dans des conditions déterminées. Il varie avec les diverses espèces de levures, toutes ne se prêtant pas également à la vie anaérobie et ne sécrétant pas la même quantité de zymase. Il varie avec la température et augmente de 25° à 35°. Il varie également avec la richesse en matière azotée du milieu, avec la nature du sucre, l'acidité du milieu et la nature même de l'acide.

Chaque levure ne peut faire fermenter que les sucres dont elle sécrète les diastases hydrolysantes, un certain nombre d'entre eux devant, en effet, subir avant de fermenter un dédoublement préalable. Chaque sucre semble fermenter à sa manière, le maltose, par exemple, moins vite que le glucose. Dans un mélange de deux sucres, il en est toujours un qui est attaqué de préférence à l'autre par une levure déterminée; mais cette électivité est variable suivant les espèces de levures.

La fermentation des sucres donne de l'alcool et de l'acide carbonique, mais il se produit, en outre, d'autres corps: de la glycérine, des aldéhydes, de l'acide succinique. La levure fournit, en outre, des produits d'excrétion : acides volatils, acétique, formique, valérianique, et des produits odorants, des éthers; elle produit enfin de la leucine, de la tyrosine et de l'ammoniaque.

La levure, pour vivre, a besoin d'un milieu complexe renfermant à la fois des aliments azotés, minéraux et hydrocarbonés. Pendant sa vie normale, elle vit surtout aux dépens de ces derniers, mais elle attaque également les matières azotées et peut même utiliser l'azote ammoniacal dans certaines conditions (PASTEUR).

La levure peut vivre aux dépens d'elle-même (*autophagie*). Elle attaque alors ses propres albuminoïdes et détruit son glycogène de réserve.

Les levures renferment un grand nombre de diastases qui leur permettent d'exécuter ces multiples opérations. L'alcoolase ou zymase alcoolique de Buchner est la principale, mais elles sécrètent également de la présure, une caséase, une endotrypsine, une diastase transformant le glycogène en glycose, des oxydases et une diastase réductrice décolorant le bleu de méthylène.

Les agents physiques et chimiques modifient la vitalité des levures. La chaleur tue la levure humide vers 50° à 60°; mais, à l'état sec, la levure résiste à 100° et plus.

Nous avons vu que suivant la présence ou l'absence de l'oxygène, les levures vivent d'une façon différente. L'acide carbonique entrave la fermentation et agit comme antiseptique; le protoxyde d'azote, au contraire, l'accélère; l'acide cyanhydrique arrête la multiplication de la levure ; le soufre et le chlore la font périr.

Parmi les acides minéraux, l'acide fluorhydrique et les fluorures renforcent l'activité des levures; l'acide borique les arrête, l'acide sulfureux les tue. Les acides organiques volatils ralentissent ou arrêtent la fermentation suivant leur concentration; les acides fixes sont presque inactifs.

Les sels, suivant leur nature, agissent comme activants (nitrate de potasse, iodure de potassium), ou, au contraire, arrêtent à la fois l'inversion et la fermentation (sulfure de sodium).

Parmi les antiseptiques, il y en a de spécifiques pour la levure végétal et pour la levure ferment. Certains (acide fluorhydrique, sublimé), à faible dose, accélèrent la fermentation. Les antiseptiques organiques sont peu actifs. L'alcool n'est nuisible que vers 10 à 12 °/₀, la levure végétal souffre seule, la zymase n'est pas atteinte.

Le chloroforme en solution aqueuse arrête les levures vieilles, mais ralentit seulement les jeunes.

La quinine ralentit, puis arrête l'activité de la levure; la nicotine l'accélère.

Les levures peuvent être facilement accoutumées à l'action de doses croissantes d'antiseptiques, et cet état physiologique peut persister. Cette propriété a été utilisée pour obtenir des levures riches en mercure.

Emploi thérapeutique. — L'utilisation thérapeutique des levures, et en particulier de la levure de bière, est assez ancienne, mais elle fut tout d'abord exclusivement empirique. Dans les pays de brasserie, les ouvriers avaient, en effet, remarqué que l'ingestion de levures semblait exercer une action favorable sur l'évolution des furoncles. Du reste, dans la vieille Pharmacopée allemande, la levure était recommandée comme un spécifique contre un certain nombre d'affections, et, depuis les résultats constatés dès 1852 par Kosse, l'emploi des levures, grâce au développement de nos connaissances sur l'action des microorganismes et l'utilisation bactério-thérapique de certains d'entre eux, a été singulièrement étendu. Les levures ont été surtout utilisées en raison de leur pouvoir phagocytaire, bactéricide et antitoxique et de leur pouvoir glycolytique.

On a employé les levures par voie gastrique. Un certain nombre d'auteurs, Nobécourt, Neumayer, Beylot, ont pu constater qu'elles subissent, sans trop en souffrir, l'action des sucs digestifs, l'absence d'oxygène, le voisinage des microbes, des toxines, des résidus de la digestion, et qu'elles sont susceptibles de s'acclimater dans l'intestin et de prendre le dessus sur les bactéries normales ou pathologiques.

Ils ont également constaté qu'elles exercent une action favorable sur le chimisme gastrique et que les sécrétions gastro-intestinales ne sont pour ainsi dire pas influencées par leur présence.

Nobécourt a étudié systématiquement leur action sur les bactéries pathogènes qui peuvent se trouver dans l'intestin, et il a montré que, si certaines levures agissent défavorablement sur quelques microbes, le plus souvent leur action est nulle; si parfois on rencontre une bactérie dans l'intérieur d'une cellule de levure, c'est d'ordinaire dans une cellule morte et le pouvoir phagocytaire de la levure n'a jamais été nettement constaté.

Par contre, il semble nettement qu'elles possèdent un pouvoir antitoxique réel, vis-à-vis des toxines sécrétées par les bactéries. Hallion a, en effet, montré que la toxine diphtérique était considérablement atténuée par l'action des levures, et il attribue cette action, en partie, aux diastases sécrétées par la cellule, en partie, aux acides formés par la vie de cette cellule.

C'est surtout dans le traitement des infections pyogènes que la levure a donné les meilleurs résultats. Brocq le premier, par la publication de son auto-observation, attira l'attention des

praticiens sur cette médication. Dans la *furonculose* aiguë, dans l'*anthrax* en pleine évolution, à la suite de l'administration de levure de bière, la douleur diminue ou cesse dès le deuxième jour, l'œdème périphérique et la lymphangite s'atténuent vers le troisième ou le quatrième jour, la suppuration se ralentit et cesse enfin complètement, et au septième ou au huitième jour, l'anthrax se cicatrise, laissant une induration plus ou moins prononcée, qui persiste encore pendant plusieurs semaines. Si, à ce moment, on interrompt brusquement l'administration de la levure, l'anthrax tend à récidiver; aussi recommande-t-on de continuer l'administration de la levure jusqu'à ce que l'induration ait complètement disparu.

Dans la furonculose simple la guérison est beaucoup plus rapide.

Dans la furonculose rebelle à foyers multiples, l'amélioration se constate très rapidement et, dans bien des cas, on voit sécher des furoncles en pleine évolution et ceux qui commencent à poindre avortent et n'évoluent pas.

Ces résultats typiques ont été également constatés par Lassar dans des furonculoses rebelles, chez des diabétiques.

L'action de la levure est également très nette dans les cas d'*orgelets* à répétition. Terson, qui en a observé un grand nombre, rapporte que, s'ils n'avortent pas complètement, du moins la douleur est fort atténuée.

L'effet thérapeutique de la levure est moins évident dans les cas d'acné phlegmoneux et les folliculites à staphylocoques.

Bolognesi a traité également avec succès par la levure de bière diverses dermatoses suppuratives, et en particulier des eczémas récidivants. Il signale qu'elle agit comme les antiseptiques intestinaux, principalement dans les dermatoses d'origine gastrique.

Faisans a signalé son action désinfectante dans les affections gastro-intestinales, et il déclare qu'il a abrégé considérablement par cette médication la durée de la grippe et modifié avantageusement la marche de la fièvre typhoïde.

Marie a traité par la levure de bière des pneumonies et des broncho-pneumonies et a constaté une diminution sensible de la durée de la maladie.

Les propriétés bactéricides et antitoxiques de la levure de bière ont été également utilisées par Landau, Geli et Murer dans le traitement des infections des voies génito-urinaires. Murer, en particulier, traite la leucorrhée par des injections

vaginales de levure en suspension dans de l'eau sucrée. Les ulcérations disparaissent rapidement et la muqueuse reprend son aspect normal.

La levure de bière possède des propriétés laxatives nettement mises en évidence par Roos et Hinsberg, qui ont isolé des cellules broyées avec du sable, une substance soluble dans l'alcool, la *céroline*, qui possède la même action et détermine une exagération du péristaltisme intestinal. Chez les constipés chroniques, l'action se manifeste souvent dès le second jour de l'administration et dure encore un certain temps après cessation du traitement.

Thiercelin et Chevrey ont utilisé la levure, en lavements, dans le traitement des gastro-entérites infantiles. Les résultats furent excellents.

Ils sont confirmés par ceux de Blancher, de Sittler, de Mola, chez les adultes atteints de gastro-entérites aiguës ou chroniques et d'entérite muco-membraneuse.

La médication se prescrit à la fois par voie gastrique et par voie intestinale.

Les résultats obtenus sont absolument comparables à ceux que l'on signale actuellement avec la bactériothérapie lactique, qui lui a été substituée.

Beylot a attiré l'attention sur le pouvoir glycolytique considérable qu'exerce la levure dans le tube gastro-intestinal. Elle est, d'après lui, capable non seulement de diminuer la glycosurie alimentaire mais même d'atténuer le diabète expérimental. Cette diminution de l'excrétion urinaire du glucose provient de la consommation de ce corps dans l'intestin par la levure et elle est proportionnelle à la quantité de levure ingérée.

Cassaet utilise cette propriété dans le traitement des diabétiques polyphages et Al. Robin emploie également avec succès la levure de bière dans le traitement de certains cas de diabète.

Aragon et Collet ont aussi obtenu avec la levure de bière des améliorations dans les cas d'albuminurie d'origine digestive, mais lorsque l'albuminurie est d'origine rénale, ils n'ont constaté aucune modification.

On discute encore sur le mécanisme de l'action thérapeutique de la levure. Il semble que dans un certain nombre de cas pathologiques suscités, entretenus, ou aggravés par des fermentations intestinales, la levure agisse comme antitoxique

et antiseptique, mais il faut certainement attribuer aux diastases, et peut-être même à certaines substances encore mal connues contenues dans le suc cellulaire de la levure, une action excitante sur les processus de nutrition et surtout sur les processus de défense de l'organisme.

Dans un certain nombre de cas, on a employé, sous des noms de fantaisie, des sucs analogues au suc de Buchner, ou simplement des extraits aqueux ou hydroalcooliques de levure, et les résultats thérapeutiques dans les infections staphylococciques ont été comparables à ceux que l'on obtient avec les levures vivantes.

Mode d'administration. Doses. — C'est surtout la levure de bière qui est utilisée en thérapeutique. L'industrie la livre sous deux formes : la *levure des brasseurs*, produit de fermentation du moût; la *levure des pâtissiers*, préparée en exprimant la première dans des sacs en toile; après séparation des parties liquides, il reste une masse gris-blanchâtre, assez solide pour être mise en petits pains.

Brocq avait annoncé que pour être efficace la levure devait être fraîche, mais il faut, en outre, qu'elle soit de bonne qualité. On trouve, en effet, dans l'industrie un grand nombre de levures, inactives, mal tolérées, ne donnant que des résultats thérapeutiques atténués ou même nuls, et on a fort souvent incriminé la médication alors qu'il aurait fallu incriminer le médicament. Nous avons vu, en effet, que les levures présentent des caractéristiques vitales très différentes suivant leur mode d'existence, le milieu, la température, l'aération, etc.

Pour les usages thérapeutiques, il faut donc uniquement utiliser des levures vivantes, sélectionnées, cultivées dans de bonnes conditions d'aération et de milieu. De plus, il faut les acclimater à la température du corps humain et les accoutumer aux acides qu'elles seront susceptibles de rencontrer dans l'économie.

La levure de bière, ainsi cultivée, s'administre à la dose de 2 à 3 cuillerées à café par jour, diluée dans de l'eau ou mieux dans de la bière, mais il faut qu'elle puisse être consommée rapidement, car elle se conserve mal en dehors de son milieu de culture. C'est pour cette raison que, le plus souvent, elle est utilisée sous forme sèche. La levure de bière desséchée rapidement dans le vide et à basse température se conserve assez

bien et est susceptible de reprendre sa vitalité par hydratation, au bout de plusieurs mois. Une levure sèche convenablement préparée et conservée peut être regardée comme un produit constant et actif.

Il est, du reste, facile de vérifier l'activité d'une levure sèche : en la faisant agir sur de l'eau sucrée à la température de 25°, la fermentation doit s'établir en moins de vingt-quatre heures.

Malgré cela, on n'obtiendra jamais avec ces préparations sèches des résultats aussi satisfaisants et aussi rapides qu'avec les levures fraîches ; aussi, avons-nous cultivé et sélectionné des levures de raisin et de figues qui présentent l'avantage de pouvoir être facilement conservées.

II. — LES FERMENTS LACTIQUES

Le lait, abandonné à lui-même, est presque immédiatement envahi par des bactéries qui appartiennent au groupe des *Tyrothrix*, des *Oïdiums* et des *ferments lactiques* ; sous leur influence combinée on voit se produire rapidement une acidification du liquide et une coagulation de la caséine, et on constate en même temps une diminution du sucre de lait. D'après Slyke et Hart, l'acide lactique s'unirait à la caséine pour donner un mono et un dilactate de caséine qui se précipiteraient en produisant la coagulation du lait.

A l'heure actuelle, on désigne plus spécialement sous le nom de ferments lactiques un certain nombre de microbes qui vivent aux dépens du sucre et fournissent de l'acide lactique comme produit principal.

Depuis le célèbre travail de Pasteur sur la fermentation lactique, un grand nombre d'auteurs ont repris l'étude de cette question. E. Kayser, en particulier, a montré qu'il existait en dehors du *Bacillus acidi lactici* un grand nombre de ferments lactiques divers, qui se différencient surtout par leur résistance à la chaleur en milieu liquide, par le temps qu'il leur faut pour cailler le même lait à diverses températures, par l'acidification qu'ils produisent dans divers milieux, par leur résistance à la dessiccation.

Certains ferments lactiques sont très peu résistants et meurent après cinq minutes de chauffage à 60° ; d'autres

résistent, au contraire, pendant beaucoup plus longtemps à des températures égales ou supérieures.

D'après Kayser, la température optima, mesurée par la vitesse avec laquelle un ferment coagule le lait en s'y développant, est toujours comprise entre 30° et 35°; ledit ferment ne se développe pas au-dessous de 10° et au-dessus de 45°.

Les seuls produits de la fermentation lactique sont : l'acide lactique, l'acide acétique, et l'acide carbonique, accompagnés parfois de traces d'acétone, d'alcool, d'acide formique, d'acide succinique.

La quantité d'acide lactique produite dépend pour un même ferment de la réaction du milieu : elle est beaucoup plus considérable en milieu neutre, surtout si on maintient la neutralité de ce milieu par addition de craie. Pour certains ferments, l'acidité totale croît constamment, tandis que pour d'autres elle décroît à partir d'une certaine limite.

Un ferment lactique, maintenu en milieu neutre, conserve longtemps ses propriétés, tandis qu'il dégénère rapidement s'il est cultivé en milieu acide.

Les ferments lactiques sont aérobies, anaérobies ou indifférents; il est toujours avantageux, pour l'obtention de l'acide lactique, de les faire travailler à l'abri de l'oxygène, car l'aération favorise la production de l'acide acétique.

L'aliment azoté qui convient le mieux aux ferments lactiques est la peptone, qui favorise beaucoup la production de l'acide lactique; les albumines ne sont pas touchées d'ordinaire.

Kayser a étudié la formation d'acide lactique aux dépens des hydrates de carbone les plus divers. Ces études lui ont montré que la plupart étaient utilisés et servaient à la fabrication de l'acide lactique. Le plus souvent, cet acide lactique est inactif et, d'après Fernbach, l'apparition de l'acide droit ou gauche est le résultat du dédoublement de l'acide inactif primitivement élaboré; suivant le mode de nutrition du ferment et suivant sa nature, c'est l'acide droit ou l'acide gauche qui disparaît.

Les recherches de Metchnikoff sur l'influence physiologique des laits aigris ont montré qu'elle était surtout due aux ferments lactiques qu'ils contiennent; aussi a-t-on préparé des ferments sélectionnés, des cultures pures de ferments lactiques qui tendent à les remplacer comme modificateurs de la flore intestinale. Les travaux de ses élèves, de Cohendy, de Tissier, de Rosenthal et d'autres, ont porté sur un certain nombre de

microbes, qui sont plus spécialement utilisables, parce qu'ils se cultivent facilement, donnent une forte proportion d'acide lactique et sont susceptibles de se conserver pendant longtemps desséchés, en milieu neutre, à l'état de vie latente.

On utilise presque uniquement en thérapeutique le *Bacillus acidi lactici* ou *B. acidi paralactici*, le *B. bulgare*, soit seuls, soit en symbiose. Les autres ont été à peu près abandonnés et nous les retrouverons simplement comme agents de la transformation du lait en koumys, kéfir, yogourth, lében, maya, etc.

Le *bacille bulgare* se présente sous forme de gros bâtonnets, qui rappellent ceux du bacille du charbon, mais qui sont moins longs. Dans le lait, ces articles ont de 8 à 12 μ de longueur. Le bacille bulgare ne donne pas de spores. C'est un bacille immobile, qui vit indifféremment en milieu aérobie ou anaérobie. Il reste coloré par la méthode de Gram lorsqu'il est jeune, mais, vieux, il perd cette propriété. En milieu solide, il se présente sous forme de chaînettes plus ou moins longues; dans ce cas, les divers articles sont plus courts que sur milieu liquide.

Le bacille bulgare coagule le lait par formation d'acide lactique; il en saponifie également les matières grasses; aussi, le lait caillé avec ce bacille possède-t-il un goût désagréable.

C'est un microbe qui présente une vitalité intense et qui résiste facilement à la dessiccation en milieu neutre. Il se reproduit avec une extrême rapidité, lorsqu'il se trouve dans de bonnes conditions biologiques, mais il faut le repiquer souvent, car il épuise très vite le milieu sur lequel il vit.

Le *bacille paralactique* est identique comme forme au ferment lactique de Pasteur, dont il n'est probablement qu'une variété, ou même une race. Il se présente dans le lait sous forme de bâtonnets de longueur variable, associés parfois en chaînettes de 10 à 15 éléments. Comme le précédent, il ne donne pas de spores, est immobile et se cultive également bien en milieu aérobie ou anaérobie. Il se colore bien par les méthodes ordinaires et reste coloré avec le Gram.

Il pousse surtout bien en milieu peptoné et sucré. Il fournit une quantité moindre d'acide lactique que le bacille bulgare. Il attaque les peptones avec formation d'ammoniaque. Il est moins résistant que le bacille bulgare, doit être repiqué plus souvent et exige plus de soins.

Sa vitalité paraît s'améliorer par association avec le bacille bulgare; ce dernier produit également une quantité d'acide lactique plus considérable par cette symbiose.

Bactériothérapie lactique. — Les travaux de Metchnikoff et ceux de ses élèves, en particulier Cohendy et Tissier, ont, dans ces dernières années, grandement attiré l'attention des médecins sur le traitement des entérites et de presque toutes les affections intestinales par la bactériothérapie lactique, c'est-à-dire par l'ingestion de cultures fraîches ou sèches de bacilles intervenant dans la fermentation lactique du lait et susceptibles de vivre dans l'intestin.

La première idée de cette médication revient à Escherich, qui avait employé les fermentations acides pour combattre les fermentations putrides alcalines, et qui avait proposé d'ajouter à la nourriture, des cultures de microbes produisant des acides.

Metchnikoff, se basant sur la connaissance du fait que les populations qui consomment régulièrement des laits fermentés jouissent en général d'une bonne santé et que ces aliments ne sont que très exceptionnellement nuisibles, fit absorber à des malades des laits ensemencés de bacilles lactiques, et constata une amélioration sensible de leur état au bout de quelques jours d'un régime végétarien mitigé concomitant.

D'autres part, divers expérimentateurs et lui-même recherchant l'explication de cet effet thérapeutique, crurent le trouver dans le fait déjà connu de la concurrence vitale des différentes bactéries.

Bienstock, après des expériences multiples, a montré que le lait n'empêche pas par lui-même les putréfactions intestinales; au contraire, stérilisé ou bouilli, il se putréfie avec une grande facilité, mais les colibacilles et le *Bacillus lactis aerogenes* empêchent cette putréfaction; ces deux espèces microbiennes « doivent être considérées comme la première et la véritable cause du pouvoir antiputride du lait ».

L'ensemencement de ces bactéries dans du lait stérilisé auquel on ajoute des bactéries putréfiantes, en particulier du *Bacillus putrificus* ou du vibrion septique, les empêche de se développer; elles sont même bientôt détruites et le lait ne se putréfie pas.

Bienstock concluait de ces expériences que, puisque les putréfactions intestinales sont beaucoup moins prononcées que celles qui se passent en dehors de l'intestin, et puisque ces deux espèces de bacilles sont des hôtes normaux de cet organe, elles constituent vraisemblablement une défense naturelle de l'organisme humain contre les pullulations exagérées des anaérobies putréfiants.

Les expériences et la théorie de Bienstock furent vérifiées par Tissier et Martelly, qui montrèrent l'importance capitale de l'établissement d'une réaction acide du milieu par le bacille lactique.

Ultérieurement, Cohendy, Massol, Belonowsky, Rosenthal reprirent cette étude avec d'autres espèces bactériennes voisines, mais produisant toutes de l'acide lactique et donnant des résultats tout à fait semblables, qui peuvent se résumer schématiquement ainsi : les bacilles susceptibles de transformer les hydrates de carbone en acide lactique prolifèrent abondamment dans l'intestin de l'individu soumis au régime hydrocarboné, et fabriquent de l'acide lactique en quantité telle que la vie des bactéries de la putréfaction, qui vivent en milieu neutre et surtout alcalin, devient impossible.

Les cultures pures des espèces suivantes : *Bacillus acidi lactici*, *B. acidi paralactici*, *B. bulgare*, *Bacterium lactis aerogenes*, *Bacillus bifidus* ont été tour à tour préconisées et utilisées avec succès.

Certains auteurs ont prétendu avoir obtenu des résultats supérieurs, en faisant vivre deux ou plusieurs de ces bactéries en symbiose, et c'est ainsi que Metchnikoff emploie de préférence l'association B. paralactique, B. bulgare, tandis que Tissier utilise le paralactique en symbiose avec le *B. bifidus*. Luerssen et Kuhn, sous la direction de Pfeiffer, ont repris ces expériences et ne voient pas l'utilité de ces associations; ils vont même jusqu'à nier la possibilité de l'acclimatation durable dans l'intestin, tout en constatant un effet modificateur passager sur la flore intestinale.

Il semble que cette question appelle de nouveaux travaux; seul le bacille bulgare a été plus particulièrement étudié, tant au point de vue chimique qu'au point de vue biologique et thérapeutique; peut-être, pour cette raison, paraît-il plus actif que les autres et est-il plus souvent utilisé. Son étude peut, par conséquent, servir de type.

Le bacille bulgare fut isolé presque en même temps par Massol à Genève et par Cohendy et Michelson à Paris. G. Bertrand et Weisweiler ont soigneusement étudié les modifications chimiques que ce bacille produit dans le lait. Ils ont établi qu'il n'attaque presque pas les matières albuminoïdes et qu'il vit surtout aux dépens du lactose. Il transforme ce dernier en acide lactique, et peut fournir jusqu'à 25 gr. de cet acide par litre.

Il ne produit qu'une faible quantité (0 gr. 50 au maximum par litre) d'autres acides, tels que l'acide succinique et l'acide acétique. Il ne donne que des traces d'acide formique. Il ne produit ni alcool, ni acétone.

Le bacille bulgare n'entrave pas le développement du colibacille cultivé dans un bouillon de veau peptoné et lactosé, mais il entrave fortement l'attaque des matières azotées et la production de produits de dédoublement appartenant à la série aromatique; il empêche, en particulier, toute formation de phénol et diminue considérablement celle de l'indol.

La symbiose ne modifie pas sensiblement la production des acides volatils; celle des acides fixes, et notamment de l'acide lactique, augmente notablement.

Le bacille bulgare n'est nullement pathogène. Il arrête presque totalement la putréfaction des albuminoïdes, comme l'ont montré les expériences de Belonowsky.

Ce même observateur a recherché expérimentalement son action chez des animaux sains ou soumis à des infections intestinales provoquées par l'ingestion de cultures pathogènes.

Il a constaté que les animaux traités par le bacille bulgare résistaient beaucoup mieux que les témoins.

Il a également utilisé des cultures tuées par la chaleur, et il prétend que les résultats obtenus lui permettent de supposer l'existence de quelque autre produit du bacille bulgare qui empêcherait les putréfactions intestinales et agirait favorablement sur les fonctions vitales des animaux.

Cohendy expérimenta sur lui-même, et constata, à la suite de l'absorption de cultures de bacilles bulgares, une atténuation de l'odeur des selles, qui devinrent acides, et une diminution des putréfactions intestinales, qui se traduisait par une diminution du taux des éthers sulfo-conjugués.

En définitive, sous l'influence de la prolifération rapide des bacilles lactiques dans l'intestin, il se produit un certain nombre de modifications qui, toutes, jouent un rôle dans l'amélioration des symptômes morbides. Il y a, tout d'abord, modification de la réaction du milieu intestinal, déterminant fatalement la mort des espèces microbiennes sensibles aux acides; d'autre part, grâce à la concurrence vitale, il y a disparition progressive des bactéries, en présence de l'invasion des ferments lactiques; enfin l'acide lactique a une action propre; il possède des propriétés antiseptiques évidentes et un pouvoir modificateur local sur la muqueuse intestinale.

Les expériences de Lesage et Hayem sur le *Tyrothrix tenuis*, dont les produits de sécrétion déterminent rapidement une entérite violente, ont montré que l'acide lactique dilué amène la guérison de cette infection, lorsqu'il est porté dans l'intestin et que les phénomènes inflammatoires ne se continuent qu'à la partie inférieure du tube digestif, où l'acide lactique n'a pu parvenir.

Emploi thérapeutique. — Les ferments lactiques ont été utilisés dans les entérites aiguës ou chroniques des enfants et des adultes, et dans le traitement de tous les phénomènes réactionnels consécutifs à l'auto-intoxication d'origine intestinale : eczéma, psoriasis, acné, rougeurs de la peau, etc.

Grekoff, en particulier, signale la guérison de diarrhées subaiguës ou chroniques, résultant de l'infection du tube intestinal proprement dit, sans lésions apparentes des grands organes glandulaires et du rein avec les ferments lactiques, alors que le traitement pharmaceutique avait été négatif.

Il cite également un cas de colite datant d'un an, avec irritation du cæcum et alternance de diarrhées et de constipation, où les selles devinrent quotidiennes, régulières et normales par l'emploi des seuls ferments lactiques.

Belonowsky a rapporté l'amélioration évidente survenue dans deux cas d'entéro-colite tuberculeuse grave, avec diarrhée résistant à tous les autres traitements.

Dans les gastro-entérites des nourrissons, les résultats thérapeutiques ont été également fort satisfaisants; les nombreuses observations de Tissier, de Comby, de Klotz, de Bize, montrent toutes la valeur de cette médication dans ces affections si dangereuses et leurs séquelles cutanées, surtout dans les eczémas chroniques.

Il y a aussi intérêt à employer les ferments lactiques dans le traitement des maladies infectieuses avec troubles intestinaux et selles fétides (fièvre typhoïde, grippe, rougeole, scarlatine).

Dans tous les cas, sous l'influence du traitement, on voit cesser la constipation ou la diarrhée, la langue se nettoyer, les troubles d'auto-intoxication disparaître. La désinfection de l'intestin devient évidente au bout de huit à dix jours, tant par suite des modifications fonctionnelles que par la désodorisation des selles, la disparition de l'indican urinaire et l'abaissement de près des deux tiers du rapport des sulfo-conjugués aux sulfates éliminés par l'urine.

Cohendy a particulièrement étudié les réactions intestinales sous l'influence des ferments lactiques, et il indique nettement que pour obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants, il faut non seulement poursuivre l'administration des ferments pendant huit à quinze jours consécutifs, mais prescrire en même temps un régime diététique peu riche en viande, dans lequel rentre une forte proportion de féculents et de légumes verts. Le régime lacté absolu est inutile, parfois même il est mal toléré et nuisible; la suppression complète de la viande n'est nullement nécessaire, mais il ne faut pas dépasser la quantité de 150 gr. par jour.

Contrairement à ce que l'on avait annoncé, les ferments lactiques ne constituent pas un agent laxatif; quelquefois on régularisera les selles à la suite de leur emploi lorsque cette constipation sera sous la dépendance de l'entérite, c'est-à-dire de l'inflammation intestinale, mais on améliorera toujours l'état général du constipé par suite de la diminution de la production des toxines intestinales qui, résorbées, déterminent chez lui l'état saburral, la courbature, la céphalée, etc.

Mode d'administration. Doses. — Les premiers résultats thérapeutiques si surprenants furent obtenus par l'emploi de bouillons de culture de bacilles lactiques, préparés par les expérimentateurs, dans des conditions particulièrement favorables. Les cultures liquides étaient ingérées pour ainsi dire au sortir de l'étuve; dans ces conditions, il n'est pas douteux que le ferment présente son maximum d'activité; mais, dans la pratique, il n'en est généralemment pas ainsi, et l'on risque de faire ingérer au malade un bouillon de culture datant de plusieurs semaines et même de plusieurs mois. Le malade absorbera ainsi une culture dans laquelle les bacilles lactiques seront morts, ou tellement atténués qu'ils ne seront plus capables de s'acclimater dans son intestin; le liquide de cette culture sera surtout constitué par une solution diluée d'acide lactique, susceptible de déterminer des troubles gastriques.

Il est absolument impossible de conserver des cultures liquides actives. Les éléments nutritifs du bouillon deviennent bientôt insuffisants pour subvenir à la nourriture des bactéries qui prolifèrent avec rapidité; de plus, elles sont forcément souillées par les produits d'excrétion du ferment et ces produits agissent comme toxiques sur lui en diminuant sa vitalité; enfin la proportion d'acide lactique augmentant, diminue également

la capacité de reproduction des ferments lactiques et, pour cet ensemble de raisons, on est obligé de les repiquer tous les trois ou quatre jours afin de les maintenir en état de vie active.

C'est pour ces mêmes causes que les thérapeutes ont cherché à administrer les cultures de bacilles lactiques sous forme sèche.

On sait, en effet, que ces bacilles, et en particulier le bacille bulgare, supportent très bien la dessiccation prolongée, à la condition d'être conservés en milieu neutre, et qu'à l'état sec, ils se trouvent en état de vie ralentie, sans échanges, sans exigences vitales.

Conservés à l'abri de l'humidité, ils reprennent rapidement leurs propriétés vitales et donnent des cultures aussi abondantes que celles obtenues avec des bacilles repiqués en séries régulières.

Les résultats thérapeutiques obtenus avec les préparations soigneusement ensemencées, sont tout à fait comparables à ceux fournis par les bouillons de culture primitifs, avec, cependant, cette différence que les comprimés sont pris sans répugnance aucune, et qu'ils ne déterminent aucun des troubles gastriques signalés à la suite de l'emploi des bouillons.

Il faut administrer ces comprimés à la dose de un à deux, délayés dans un peu d'eau sucrée trois fois par jour : le matin à jeun et une demi-heure avant chacun des principaux repas.

Le traitement devra être suivi pendant longtemps, surtout dans les cas chroniques, car il peut arriver que, comme l'a montré Cohendy, l'acclimatation du ferment ne se fasse qu'au bout de huit à dix jours.

Pour les nourrissons, on prescrit d'ordinaire deux à trois comprimés par jour, dissous dans une ou deux cuillerées à café d'eau bouillie, que l'enfant prendra une demi-heure avant la tétée.

Il faudra se garder de dissoudre les comprimés dans un liquide chaud.

Laits fermentés.

L'usage des laits fermentés, qui remonte à la plus haute antiquité, s'est perpétué jusqu'à nos jours et, à l'heure actuelle, ils servent à l'alimentation normale de l'homme dans l'Asie centrale, en Afrique, en Russie, en Autriche. Ce sont eux qui ont donné l'idée de la médication bactério-lactique et quelques-uns d'entre eux sont fabriqués en Europe d'une façon courante pour l'alimentation des malades. C'est en raison de ce fait que nous allons donner quelques renseignements sur leur constitution et leur fabrication.

Kéfir. — Le kéfir est une boisson acide fermentée que l'on prépare dans le Caucase avec du lait de vache ou de chèvre.

Le ferment du kéfir frais et humide se présente en masses solides, élastiques, gélatineuses, blanc-jaunâtres, sphériques ou elliptiques, de la grosseur d'un pois. Il contient, d'après Nicolaevas, un ferment lactique, le *Bacterium caucasicum*, transformant le lactose en acide lactique; un ferment alcoolique, le *Torula kefir*, qui transforme le lactose en alcool, et une bactérie, *Dispora caucasica* Kern, qui transforme la caséine en la solubilisant par l'action d'une diastase.

Lorsqu'on introduit les ferments dans du lait, ils tombent au fond et la fermentation commence bientôt avec dégagement d'acide carbonique qui agite la masse. Puis, il se forme des flocons de caséine très ténus et des grumeaux de ferments.

Dans les pays d'origine, le kéfir se prépare en versant du lait dans une outre en cuir, qui renferme des grains de kéfir, et en agitant de temps à autre. Au bout de vingt-quatre heures le liquide est bon à boire.

Le ferment du kéfir se conserve facilement pendant plusieurs mois à l'état sec, et sous cette forme il est vendu dans un certain nombre de pharmacies françaises.

Pour l'utiliser, on le fait gonfler pendant cinq à six heures dans de l'eau tiède; puis, il est lavé soigneusement à l'eau fraîche et introduit dans du lait frais à 30° et conservé à 20° à l'étuve. Après vingt-quatre heures, on filtre et on met en bouteilles bouchées hermétiquement.

Suivant que l'on doit consommer le kéfir plus ou moins alcoolisé, on le boit du premier au troisième jour après la mise en

bouteilles. Le troisième jour on a une boisson gazeuse et forte, qui se conserve au frais.

Les quantités d'acide lactique, d'alcool et d'acide carbonique sont d'autant plus fortes que le kéfir est plus ancien; la composition varie donc en même temps que les propriétés thérapeutiques elles-mêmes. Le premier jour il est légèrement laxatif, le deuxième indifférent, le troisième constipant.

Le kéfir de deux à trois jours contient en moyenne par litre :

Albuminoïdes	38
Graisses	20
Lactose	20
Acide lactique	9
Alcool	8
Sels et eau	905

(Uschinsky.)

Le kéfir constitue un aliment excellent pour les dyspeptiques. Hayem et Dujardin-Beaumetz l'ont employé chez les hyperchlorhydriques.

Chassevant et Gilbert ont constaté qu'il est très facilement digéré.

On l'a donné dans les entérites catarrhales, dans les diarrhées rebelles des dyspeptiques, dans les affections chroniques s'accompagnant de dénutrition, comme la tuberculose, dans la convalescence des maladies graves et chez certains sujets atteints de néphrites.

On fait prendre de deux à six bouteilles de 250 gr. en trois fois dans l'intervalle des repas (Hayem).

Koumys. — Le koumys est une boisson gazeuse à peine plus épaisse que du lait, d'une saveur acidulée assez agréable, obtenue par fermentation du lait de jument. Il ne se fabrique réellement qu'en Russie et celui qu'on obtient avec le lait de vache n'est nullement comparable.

Tous les auteurs qui ont étudié la flore du koumys sont d'accord sur la présence de Saccharomyces, ou plutôt de Torula; on y a rencontré, en outre : le *Bacillus acidi lactici* Pasteur, Hueppe; des Coccus, qui vraisemblement n'ont aucune action sur la fermation du koumys; un bacille long, se trouvant dans le koumys en grande quantité, et auquel on a attribué le pouvoir de provoquer la fermentation butyrique (Grigorieff),

de peptoniser les albumines (STANGE, CHIPINE) et, enfin, de provoquer la fermentation lactique (CHIPINE, GOLOUBOFF). Certaines cultures ont démontré la présence de l'*Oïdium lactis* (STANGE), de *Sarcina alba*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium butyricum* et d'autres encore, provenant tous de l'extérieur et n'intervenant pas dans la formation du koumys.

Au point de vue chimique, la question n'a pas davantage été traitée à fond; les nombreuses analyses que l'on rencontre dans la littérature médicale sont, du reste, contradictoires.

Le koumys naturel s'obtient en partant du *katyk*, sorte de levain constitué par du lait de vache caillé que l'on fait fermenter plusieurs fois dans du lait frais. On délaie le katyk dans du lait de jument en y ajoutant tous les jours du lait frais. Le mélange étant rendu bien homogène par l'agitation, on le conserve à une température de 25° environ jusqu'à ce que, vers le quatrième ou cinquième jour, il commence à se produire un dégagement gazeux. Le levain ainsi obtenu est ensuite mélangé avec du lait dans une proportion déterminée, puis on laisse fermenter pendant trois heures à 22°-25°; le mélange, mis en bouteille, est ensuite maintenu pendant trois heures à 15°-18°, puis refroidi à 6°-7°. Dès lors, on obtient au bout de trois heures environ ce que l'on appelle du « koumys faible », puis, après douze à dix-huit heures, du « koumys moyen », et enfin, au bout de trente-cinq à quarante heures, du « koumys fort ».

L'étude bactériologique du liquide démontre l'existence, dans le koumys préparé avec soin, de deux agents principaux de fermentation : de longs bâtonnets, formant des chaînes comme les Leptothryx, et des cellules de levures allongées, dont le nombre s'accroît peu à peu et qui appartiennent à la classe des Saccharomyces, ou plutôt des Torula.

Le koumys n'est donc que du lait de jument, soumis à deux processus réalisant un équilibre : la fermentation lactique, et la fermentation alcoolique, la peptonisation des albuminoïdes se faisant par voie chimique au contact des acides lactique et carbonique. La quantité d'acide lactique contenue dans le koumys est très grande au début : 1,80 °/₀ au bout de trois heures; mais elle diminue bientôt à mesure qu'augmente la fermentation alcoolique, pour être de 0,8 à 0,9 °/₀ au moment où le koumys est propre à la consommation.

Leben. — Le leben ou laben est un mets solide aigrelet et sucré, consommé principalement en Algérie, en Egypte, en

Syrie et dans les pays voisins. Il est le produit d'une fermentation spéciale du lait de vache ou de chèvre.

Sa fabrication a été étudiée scientifiquement par GORGIADES et par ARNOLD. Le ferment du leben est constitué par le *Streptobacillus lebenis*, le *Bacillus lebenis* et le *Diplococcus lebenis*. Ces trois microbes fabriquent de l'acide lactique et sécrètent une diastase qui coagule le lait même neutralisé. Le *Saccharomyces lebenis* et le *Mycoderma lebenis* sécrètent une lactase qui attaque le lactose avant sa transformation en alcool.

On ensemence le lait bouilli et refroidi à 40° avec du vieux leben ; au bout de six heures, le lait se sépare en caillots floconneux et en sérum. Il est prêt à consommer et renferme environ 8 °/₀₀ d'acide lactique (ARNOLD).

Yogourth. — Le yogourth est un lait caillé solide très employé en Turquie, en Grèce et en Bulgarie, qui se prépare également avec du lait bouilli ensemencé avec un ferment, le *maya*, constitué par un mélange de plusieurs levures et bactéries (GRIGOROFF et MICHELSOHN) ; les levures donnent de l'alcool, les bactéries de l'acide lactique. METCHNIKOFF a montré qu'il était préférable d'utiliser des cultures pures de bacilles lactiques et de le préparer avec du lait écrémé.

Il se fabrique en maintenant à l'étuve à 25° ou à 35° pendant vingt-quatre heures du lait concentré au tiers de son volume primitif, ensemencé avec une culture simple ou associée de bacilles lactiques. Le lait est rapidement caillé et les bacilles lactiques solubilisent environ 38 °/₀ de la caséine en albumoses et peptones et 68 °/₀ du phosphate de chaux du lait. Il contient également 10 gr. d'acide lactique °/₀₀ et une petite quantité d'alcool (OLAF JANSEN).

C'est un aliment excellent, facile à digérer et jouissant de propriétés antiputrides. Il est d'ordinaire bien toléré, légèrement laxatif et diurétique.

Il possède une saveur plus agréable que celle du kéfir. Il se consomme à la dose de 500 à 700 cm³ par jour aux repas ou en dehors des repas.

DEUXIÈME PARTIE

CONSTITUANTS NORMAUX DE L'ÉCONOMIE

CHAPITRE PREMIER

SUBSTANCES ALBUMINOIDES

On désigne sous le nom de substances albuminoïdes ou protéiques, un groupe de combinaisons de structure moléculaire très complexe, que l'on rencontre dans tous les tissus animaux et végétaux. Ces substances sont produites par les végétaux aux dépens des matières inorganiques : eau, acide carbonique, azote libre, azote nitrique ou ammoniacal, phosphates, sulfates; au contraire, l'organisme animal les reçoit complètement édifiées et les dédouble pour les assimiler et les transformer en combinaisons encore plus complexes.

Les substances albuminoïdes sont constituées par du carbone, 50-55 °/₀, de l'hydrogène, 6,5-7,3 °/₀, de l'oxygène, 19-24 °/₀, de l'azote, 15-17,6 °/₀, du soufre, 0,3-2,4 °/₀; quelques-unes d'entre elles renferment du phosphore.

Elles représentent une molécule énorme, dont le poids moléculaire varie de 5.700 à 6.077 et plus. Elles prennent toutes, en solution, l'état colloïdal et ne sont pas dialysables ; examinées à l'ultra-microscope, leurs solutions présentent une foule de points brillants animés de mouvements browniens.

Les substances protéiques rentrent toutes dans la catégorie des *antigènes*; c'est-à-dire, qu'injectées dans l'organisme, elles provoquent la formation d'anticorps.

Toutes sont constituées par une association plus ou moins complexe de polypeptides avec élimination d'eau.

On les divise, à l'heure actuelle, en trois groupes : les protéines, les protéides et les protéoïdes. (G. Bertrand, cité d'après Javillier.)

Les protéines sont les matières albuminoïdes les plus typiques ; elles comprennent surtout les albumines et les globulines; traitées par les agents d'hydrolyse, elles fournissent des protéoses, puis des peptones, et enfin, des acides aminés divers.

Les protéides sont considérées comme résultant de l'union d'une protéine et d'un groupement prosthétique de nature variée, d'où leur division en : phosphoprotéides, métalloprotéides, etc.

Les protéoïdes constituent un groupe provisoire renfermant des matières protéiques qui ne peuvent être rangées nettement dans l'un des deux groupes précédents : osséine, kératine, etc.

Les matières protéiques offrent un certain nombre de réactions communes, qui sont souvent utilisées pour leur caractérisation.

Elles précipitent par les réactifs généraux des alcaloïdes : le chlorure mercurique, le ferrocyanure de potassium, l'iodure de mercure et de potassium iodés, l'acide picrique, l'acide phosphotungstique, l'acide silicotungstique, etc.

Elles donnent des albuminates métalliques insolubles avec les sels de mercure, de cuivre, de plomb.

Les matières protéiques solubles, autres que les peptones, sont précipitées sans donner de combinaisons particulières avec les sels neutres très solubles employés à haute concentration. Cette précipitation d'ordre physique s'obtient avec le chlorure de sodium, les sulfates d'ammonium, de sodium, de magnésium

Certains liquides organiques neutres, l'alcool, l'acétone en particulier, précipitent et coagulent même la plupart des substances protéiques.

Elles sont coagulées à froid par presque tous les acides minéraux.

Les solutions des albumines et des globulines coagulent par la chaleur à des températures variables pour chacune d'elles. Il n'en est pas de même pour les solutions de protéides ou de protéoïdes, non plus que pour les produits de dédoublement des protéines.

Les substances protéiques fournissent en outre un certain nombre de réactions colorées, qui sont dues à la présence dans leur molécule de groupements aromatiques.

Elles donnent en particulier la réaction xanthoprotéique, la réaction de Millon, la réaction du biuret, la réaction de Liebermann.

Protéines.

Parmi les protéines, on range : les albumines, les globulines, les protamines et les histones.

Albumines. — Elles sont solubles dans l'eau et dans les solutions étendues de sels alcalins ou alcalino-terreux et ces solutions peuvent être étendues ou dialysées sans qu'il y ait précipitation de la matière protéique. Elles ne sont précipitées par le sulfate de magnésie qu'en milieu acide.

On en distingue plusieurs variétés : albumine d'œuf, albumine du sérum, albumine du lait, etc.

Globulines. — Ces corps se distinguent des albumines par leur insolubilité dans l'eau distillée et dans les acides dilués; par contre, elles se dissolvent dans les solutions salines neutres et les alcalis dilués. Elles précipitent de leurs solutions par le sulfate de magnésie et par le sulfate d'ammoniaque à saturation. Les globulines se comportent comme des acides et rougissent le tournesol.

Les mieux connues sont les globulines du lait, de l'œuf, du sérum; la myosine serait également une globuline, de même que la fibrine.

Protamines. — Ces protéines sont solubles dans l'eau et possèdent une réaction alcaline. Elles ne renferment pas de soufre. Elles ne coagulent pas par la chaleur. Elles sont précipitées de leurs solutions par le chlorure de sodium et le sulfate d'ammoniaque. Elles sont constituées surtout par des acides diaminés associés à quelques acides monoaminés. Kossel, qui les a découvertes dans les spermatozoïdes des poissons, les considère comme des albuminoïdes simplifiées.

Histones. — Les histones n'existent pas à l'état libre dans la nature; elles sont toujours associées à d'autres combinaisons. Elles présentent comme caractéristiques d'être précipitées de leurs solutions aqueuses par l'ammoniaque et de se dissoudre

dans un excès du précipitant. Elles ne coagulent par la chaleur qu'en présence de sels.

Leurs solutions neutres sont précipitées par des solutions d'albumine de l'œuf.

Elles sont précipitées par les réactifs généraux des alcaloïdes en milieu neutre.

La plus connue d'entre elles est la globine, qui constitue la partie albuminoïdique de l'hémoglobine.

Protéides.

Dans ce groupe, se trouvent réunis : les phosphoprotéides, les glycoprotéides et les chromoprotéides.

Phosphoprotéides. — Les matières protéiques qui constituent ce groupe ont pour caractère commun de renfermer du phosphore. Il y a lieu de distinguer les *nucléoalbumines* et les *nucléoprotéides* vrais.

Le type des nucléoalbumines est la caséine, insoluble dans l'eau, mais dont les combinaisons sodiques et ammoniacales sont solubles. Elle précipite de ses solutions par le sulfate de soude et le sulfate de magnésie à saturation ; elle n'est pas coagulée par la chaleur. A côté d'elle, on range la vitelline du jaune d'œuf et les phytovitellines.

Ce sont, en réalité, des albumines phosphorées et non des protéides vrais, car leurs produits de dédoublement ne sont nullement comparables.

Les *nucléoprotéides* sont solubles dans l'eau et les solutions de chlorure de sodium, elles sont très solubles dans les alcalis et présentent un caractère acide; les acides les précipitent, mais un excès de précipitant les redissout.

Ces corps constituent la majeure partie des noyaux cellulaires. Ce sont des combinaisons d'albumine et d'acides nucléiniques ; ces derniers contiennent le phosphore et donnent par hydrolyse des bases puriques, des bases pyrimidiques et des pentoses.

Glycoprotéides. — Ce sont des matières albuminoïdes qui donnent parmi leurs produits de dédoublement un hydrate de carbone ou un dérivé de ces derniers. Ils renferment probablement un polysaccharide aminé dont le groupe aminé n'est pas

libre. Ils possèdent le caractère acide, sont insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalis ; la solution ainsi obtenue est mucilagineuse et ne coagule pas par la chaleur. Le type de ces corps est la mucine. Les mucoïdes de la cornée, des cartilages, des os, appartiennent également à ce groupe.

Chromoprotéides. — Dans ce groupe, on range les pigments respiratoires, et en particulier l'oxyhémoglobine, formée par l'association de l'hématine et de la globine.

Protéoïdes.

Dans ce groupe, sont réunis le collagène, la kératine, l'élastine, la fibroïne, la spongine, l'amyloïde. Seules, les deux premières substances sont susceptibles de nous intéresser en raison de leurs applications thérapeutiques.

Les protéoïdes se distinguent par la résistance qu'ils présentent à l'action des dissolvants ordinaires de l'albumine ainsi qu'à la digestion pepsique. Ils sont insolubles dans l'eau et dans les solutions de chlorure de sodium. Ils sont difficilement attaquables par les bases et les acides dilués.

Le *collagène* est la substance fondamentale des os, des cartilages, des fibrilles du tissu conjonctif. On l'extrait de ces tissus par ébullition prolongée. Le produit qui se dissout dans l'eau bouillante est la gélatine. A l'inverse des autres protéoïdes, le collagène se dissout dans l'eau chaude et se prend en gelée par refroidissement.

La *kératine* est la substance fondamentale des productions épidermiques et du tissu corné des animaux supérieurs. On l'obtient en lavant la substance cornée successivement à l'alcool, l'éther et en la soumettant à une digestion pepsique, puis à une digestion pancréatique en milieu alcalin.

Elle conserve la texture des organes qui ont servi à la préparer. Elle ne fournit pas de gélatine par l'eau bouillante.

Au contact des alcalis caustiques et des acides, elle se gonfle et finit par se dissoudre, si on la chauffe.

I. — ALBUMINES

Les substances albuminoïdes constituent surtout pour nous des aliments d'importance variable suivant leur provenance et leur utilisation dans l'économie.

Un certain nombre d'entre elles sont cependant plus spécialement utilisées en thérapeutique comme agents de suralimentation. Elles ont subi un certain traitement qui a modifié plus ou moins profondément leur constitution ou leurs propriétés, leur conférant une action pharmacodynamique réelle.

Enfin, surtout depuis quelques années, elles ont servi à la préparation d'une série de produits dans lesquels la molécule albuminoïde est combinée à un métalloïde ou à un métal, fournissant ainsi un médicament dans lequel le composé minéral est dissimulé et a perdu une partie de ses propriétés topiques, tout en conservant, plus ou moins atténuées cependant, ses propriétés pharmacodynamiques générales.

Les albumines proprement dites ne sont pas utilisées en nature pour des usages spéciaux et ce que nous dirons à propos des sucs et extraits de viande suffira amplement.

On emploie, au contraire, assez souvent l'albumine d'œuf ou les albumines du sérum sanguin pour la préparation de combinaisons albuminoïdiques métalliques ou certaines autres.

Albumine aldéhydée ou formalbumine.

La formalbumine est une albumine transformée qu'on prépare en traitant une albumine naturelle par de l'aldéhyde formique. Les propriétés de cette substance sont tout à fait différentes de celles de la substance primitive.

Préparation. — Schwarz prépare cette substance de la manière suivante : il dissout une albumine naturelle purifiée dans de l'eau, ajoute quelques gouttes de formaline à 40 °/₀ et laisse pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Au bout de ce temps, il ajoute à nouveau de l'aldéhyde, en laissant chaque fois quelque temps pour que la combinaison puisse se

faire. On peut ainsi faire absorber à l'albumine des quantités considérables d'aldéhyde.

On constate que l'albumine est saturée lorsque le liquide conserve l'odeur de l'aldéhyde ; à ce moment, on s'arrête et on laisse la solution pendant deux mois au repos. Au bout de ce temps, on précipite la solution par un mélange à parties égales d'alcool et d'éther.

Ce précipité est desséché dans le vide, sur du chlorure de calcium.

Emploi thérapeutique. — Le chauffage de la formalbumine provoque la mise en liberté d'aldéhyde formique.

La formalbumine donne ainsi le moyen d'avoir à sa disposition du formol naissant par simple chauffage.

La poudre de formalbumine appliquée sur les plaies dégage lentement du formol. Elle peut remplacer l'iodoforme ou tout autre antiseptique dans le pansement des plaies. Elle n'est pas irritante.

Albuminate d'argent.

Lorsqu'on verse avec précaution dans une solution d'albumine du nitrate d'argent, on obtient des combinaisons qu'on a désignées sous le nom d'albuminates d'argent.

Des solutions de ce genre peuvent être chauffées sans être modifiées et sans qu'il survienne de coagulation.

D'après Schadec, Van der Does, les solutions d'albumine deviennent incoagulables lorsqu'on leur ajoute de l'argent métallique, mais dans ce cas l'albumine est modifiée.

En ce qui concerne le nitrate d'argent, on ne sait pas si son mélange avec l'albumine modifie immédiatement celle-ci, mais ce dont on est sûr, c'est qu'au bout d'un certain temps l'albumine a été transformée. Le fait a été prouvé par Bulow.

En réalité, il ne s'agit nullement d'une combinaison chimique définie pouvant mériter le nom d'albuminate d'argent. Sous ce nom, on désigne simplement des complexes, formés en proportions variables par un albuminoïde et un sel d'argent.

Ces complexes sont dus à des phénomènes d'adsorption, phénomènes extrêmement fréquents en chimie biologique, que nous retrouverons ultérieurement.

Sous les noms de *largine*, de *novargan*, on a employé des albuminates contenant 8 à 10 °/₀ d'argent, comme antiseptiques dans le traitement des affections gonococciques et en ophtalmologie. Leur pouvoir antiseptique est assez considérable et leur causticité est bien inférieure à celle des sels d'argent qu'ils renferment.

Ils s'emploient en poudre et mieux en solutions aqueuses à 0,25-2 °/₀.

Albumines iodées.

On obtient des produits de condensation de l'albumine et de l'iode lorsqu'on fait agir ce métalloïde sur des albumines.

Il ne s'agit nullement dans ce cas de véritables combinaisons, car l'albumine n'est pas restée entière; elle a été gravement touchée par l'iode, qui agit à la fois comme oxydant et hydrolysant. On obtient en réalité des fragments iodés de la molécule albuminoïde primitive.

Les méthodes dont nous disposons pour préparer des albumines iodées respectent plus ou moins la molécule albuminoïde. Les plus intéressantes sont évidemment celles qui y touchent le moins, mais, nous le répétons, toutes l'altèrent.

Hofmeister, Hopkins et Pincus se sont servis d'iode en solution aqueuse ou de solutions iodo-iodurées.

La réaction peut se faire en milieu neutre ou légèrement alcalin; mais on a la précaution d'ajouter préalablement au mélange du carbonate de magnésie ou du carbonate de soude en quantité suffisante pour que la réaction soit toujours faiblement alcaline, de manière à fixer l'acide iodhydrique qui se produit pendant la réaction.

La réaction doit se faire à la température de 40° et durer plusieurs jours.

Le résultat obtenu varie beaucoup suivant la réaction du milieu, la température, le temps, la quantité et l'état de l'iode.

Hofmeister emploie le procédé suivant :

500 gr. de sérum-albumine sont mis en contact avec 200 gr. d'iodure de potassium, 100 gr. d'iode, 50 centigr. d'iodate de potassium dans 2 litres 1/2 d'eau distillée.

On garde le mélange pendant trois jours en agitant fréquemment à une température de 40° à 50°. Dès le second jour, il se

forme un précipité brun volumineux (le liquide surnageant contenant l'excès d'iode est d'une couleur plus ou moins jaune).

La masse est filtrée et le précipité lavé jusqu'à ce que les liquides qui passent se montrent absolument dépourvus d'albumine, ce dont on est certain lorsqu'ils ne donnent plus aucune précipitation par le sulfate d'ammoniaque à saturation. On purifie ensuite le produit en le précipitant à plusieurs reprises au moyen d'acide acétique dilué, après l'avoir dissous dans une solution ammoniacale faible. On réunit le dernier précipité sur un filtre en soie, on lave de nouveau à l'eau, puis à l'alcool à 95° et à l'éther jusqu'à ce que le liquide qui passe ne donne plus aucune réaction d'iode ou d'acide iodhydrique.

Il suffit de faire varier la quantité d'iode et le temps de la réaction pour obtenir des produits plus ou moins iodés.

En général, il suffit d'ajouter à l'albumine la moitié de son poids d'iode pour obtenir le produit le plus riche qu'il soit possible d'avoir.

En réalité, ces produits ne sont que des mélanges de plusieurs protéides halogénés.

On a obtenu avec l'ovalbumine des produits contenant de 6,28 à 17,94 d'iode, et 3,92 à 10,82 de brome.

Les albumines iodées sont des poudres légères, insolubles dans l'eau, dans l'alcool, dans les acides, mais solubles dans les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins ; elles sont précipitées de leurs solutions par les acides, mais se redissolvent dans un excès de réactif. Elles donnent les réactions de précipitation des autres albumines, et parmi les réactions colorantes, celles du biuret, de Molisch, et la réaction xanthoprotéique, mais elles ne donnent plus les réactions de Millon et d'Adamkiewicz.

Lorsqu'on leur enlève leur iode, elles ne présentent pas de grandes différences avec les albumines non traitées. Ainsi, leur richesse en soufre ne varie pas.

L'albumine de Hofmeister, préparée suivant la méthode que nous avons indiquée plus haut, contient 8,93 °/₀ d'iode. La formule générale calculée par cet auteur serait la suivante : $C^{227}H^{370}I^{4}Az^{48}S^{2}O^{75}$.

Hopkins a obtenu une sérumglobuline contenant 13 °/₀ d'iode.

Blum, une ovalbumine contenant 7,1 d'iode.

En général, les chiffres varient de 10 à 12 °/₀.

On sait que, pendant cette attaque, l'iode se fixe sur les groupes aromatiques de l'albumine, en particulier sur la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine, dont plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par l'iode.

Oswald, en se servant de la même méthode d'iodation, a pu obtenir avec la tyrosine une diiodotyrosine.

Cet auteur a même proposé en dosant — ce qui est facile — la quantité d'iode absorbée par une albumine de déterminer les groupes aromatiques qui s'y trouvent contenus.

On ne sait pas si d'autres groupes que les groupes aromatiques fixent de l'iode, car la disparition des réactions de Millon et d'Adamkiewicz ne prouve rien à ce sujet.

Le procédé de Hofmeister est évidemment celui qui touche le moins à la molécule d'albumine, mais, dès qu'on dépasse 40°, les albumines sont peptonisées.

On prépare couramment aujourd'hui dans l'industrie, en vue des usages thérapeutiques, une foule d'albumines iodées obtenues par traitement à l'autoclave. Il est très facile, en les précipitant, d'en extraire des produits qui n'ont rien de commun avec l'albumine primitive.

L'albumine iodée, telle que nous la préparons, est, de toutes les préparations iodoprotéiques, celle qui est le plus facilement tolérée et qui provoque le moins les phénomènes d'iodisme. Hofmeister, de même que Kurajeff, ont prouvé que lorsqu'on fait digérer l'albumine iodée, préparée par leur méthode, par de la pepsine ou de la trypsine, une partie de l'iode est mise en liberté, mais que la majorité se trouve sous forme d'albumoses et de peptones iodées. On utilise cependant fort peu les albumines iodées et on leur préfère les albumoses et les peptones iodées qui possèdent les mêmes propriétés thérapeutiques.

Le brome agit sur les albumines d'une façon absolument identique à celle de l'iode, mais la réaction est beaucoup plus vive et la décomposition de la molécule est toujours complète. Aussi, utilise-t-on de préférence les albumoses et les peptones bromées.

Albuminates de fer.

Il y a lieu de distinguer parmi les albuminates de fer deux groupes : un premier, constitué par de véritables combinaisons chimiques, un second, formé par des complexes plus ou

moins riches en fer, qui ne sont que de simples produits d'adsorption.

Parmi les produits du premier groupe, constituant de véritables albumines ferrugineuses, il faut citer :

L'hémoglobine, qui fera l'objet d'une étude spéciale;

L'hématogène, qui existe dans le jaune d'œuf. Lorsqu'on traite le jaune d'œuf d'oiseau par l'alcool ou par l'éther, on constate qu'aucune trace de fer n'est dissoute, mais qu'un composé ferrugineux reste dans le résidu insoluble, ainsi que le prouve l'incinération : le fer existe donc à l'état organique.

Si l'on reprend ce résidu par de l'alcool acidulé par l'acide chlorhydrique, cette liqueur qui dissout toute combinaison ferrugineuse minérale ne dissout pas dans ce cas le fer.

Le résidu insoluble soumis à l'action du suc gastrique se dédouble en peptones qui entrent en solution, et en nucléines insolubles; celles-ci contiennent la totalité du fer organique qu'elles ne cèdent pas à l'acide chlorhydrique.

Bunge, qui a fait ces recherches, a donné le nom d'*hématogène* à la protéide ferrugineuse de l'œuf. Cette protéide contient 0,29 °/₀ de fer; étant donné que l'hémoglobine n'en contient guère que 0,33 à 0,43 °/₀, nous voyons que la nucléine ferrugineuse de l'œuf peut être considérée comme un produit très riche en fer.

La ferratine est une nucléine ferrugineuse absolument identique à l'hématogène et qui se trouve dans le foie.

L'hépatine est une nucléine ferrugineuse isolée du foie par Zaleski, qui l'a obtenue en lavant préalablement le foie à l'eau sucrée à 2 1/2 °/₀.

On fait digérer la pulpe hépatique, on la lave, et le précipité nucléinique, résidu de cette digestion, contient la matière ferrugineuse. On redissout la nucléine dans l'ammoniaque faible et on la précipite par l'acide acétique.

Ces différentes nucléines ferrugineuses ont été utilisées en thérapeutique comme hématiques, mais leur usage ne s'est pas répandu malgré les bons résultats signalés par divers auteurs.

Les simples mélanges d'albumine et de fer et les produits d'adsorption désignés sous le nom d'**albuminates de fer** sont

très nombreux et de composition variable. On obtient facilement par adsorption d'albumine et de fer des mélanges dans lesquels le fer n'existe plus comme ion et n'est pas décelable par ses réactions. Il est *dissimulé* et conserve cependant la majeure partie de ses propriétés pharmacodynamiques.

L'albuminate de fer du commerce se prépare avec 6 gr. de perchlorure de fer sec, 10 gr. d'eau distillée et 20 gr. d'albumine d'œuf.

On lave plusieurs fois à l'eau distillée l'albuminate obtenu, on exprime et on dissout dans 500 gr. d'eau distillée à l'aide de 12 gouttes d'acide chlorhydrique; on filtre après douze jours de macération.

La prépation des paillettes d'albuminate se réalise en saturant de chlorure de sodium une solution d'albumine et en ajoutant un excès de chlorure de fer. L'albuminate se précipite, on couche sur plaques et on dessèche à l'étuve à 40°.

La combinaison est soluble et renferme 5 °/₀ de fer.

Pour obtenir une solution d'albuminate, on dissout 30 gr. d'albumine dans 70 gr. d'eau distillée; on ajoute un mélange de 10 gr. de chlorure ferrique, 15 gr. d'eau distillée et 45 gr. de glycérine : il se forme un précipité qui se redissout bientôt en donnant une liqueur rouge brun. On filtre.

Cette solution représente 5 °/₀ de sesquioxyde de fer.

La Pharmacopée germanique donne le procédé suivant :

35 gr. d'albumine sèche sont dissous dans 1.000 parties d'eau. La solution est filtrée au linge et versée en mince filet en agitant dans une solution de 120 gr. de liqueur d'oxychlorure de fer dans 1.000 parties d'eau.

La liqueur est ensuite neutralisée par une solution très diluée d'hydrate sodique (5 °/₀ de lessive de soude).

Le précipité formé est débarrassé par décantation du liquide surnageant, lavé à l'eau, jusqu'à ce que l'eau de lavage, acidulée par l'acide nitrique, ne donne plus qu'une faible opalescence par le nitrate d'argent.

Le précipité est rassemblé et égoutté sur une toile. On l'introduit alors dans de grands flacons tarés avec une solution de 3 parties de lessive de soude dans 50 parties d'eau, et on agite jusqu'à solution complète. On ajoute alors 150 parties d'alcool, 100 parties d'eau, 2 parties de teinture aromatique et de l'eau en quantité suffisante pour faire 1.000 gr.

Essai. — Une solution d'albuminate de fer bien préparée ne doit pas contenir de chlorure; c'est-à-dire que 5 cm^3 de la

solution d'albuminate de fer, traités par 5 cm³ de solution de phénol à 3 % et par 5 gouttes d'acide nitrique à 25 %, donnent un filtrat incolore, qui ne doit fournir qu'un très faible louche par la solution de nitrate d'argent.

Au point de vue de la teneur en fer, 10 gr. de liqueur évaporés à siccité, puis incinérés, laissent un résidu minéral qui ne doit pas être inférieur à 50 centigrammes d'oxyde de fer.

L'albuminate de fer s'administre dans les mêmes conditions, sous les mêmes formes pharmaceutiques et aux mêmes doses que les peptonates de fer, qui sont d'un usage beaucoup plus courant.

Albuminates de mercure.

L'albuminate de mercure s'obtient en précipitant une solution diluée d'albumine par le chlorure mercurique. C'est une poudre blanche, qui ne cède pas de sels de mercure à l'eau. Elle est surtout employée pour usage externe comme antiseptique. On la prépare aussi sous forme de liqueur, mais elle se décompose très facilement.

Nous pouvons répéter à son sujet les considérations que nous avons exposées précédemment sur les produits d'adsorption du fer et de l'albumine. On lui préfère les peptonates de mercure.

Albuminate tannique. Tanhistol.

Les albumines donnent avec les tannins des précipités floconneux, insolubles dans l'eau, solubles dans les solutions alcalines. Suivant l'albumine et le tannin considérés, ces précipités renferment de 40 à 50 % de leur poids de tannin.

On obtient après lavage et dessiccation convenables un corps qui se présente sous forme d'une poudre jaune clair, insoluble dans l'eau et les solutions acides, inodore et presque insipide.

Cette combinaison a été introduite en thérapeutique par Al. Robin, qui lui donne la préférence sur les autres combinaisons tanniques (tannoforme, tannigène), parce qu'elle n'est nullement irritante pour l'estomac, qu'elle ne trouble pas

l'appétit et qu'elle agit plus énergiquement sur l'intestin comme astringent et comme anti-catarrhal.

GOTTLIEB a également étudié cette préparation, et il a reconnu que cette combinaison albumino-tannique pouvait être obtenue de façon à ne pas être touchée par la pepsine et à n'être mise en liberté que lentement et progressivement dans l'intestin.

VIERODT, GOLINER, TREUMANN, STEIN, recommandent l'emploi de cette préparation dans les catarrhes subaigus de l'intestin grêle et du gros intestin, dans les catarrhes aigus de l'intestin, les entérites ulcéreuses, chez les enfants et chez les adultes; ils la considèrent comme un anti-diarrhéique sûr et énergique.

AL. ROBIN l'emploie toujours avec succès contre la diarrhée des tuberculeux à la dose de 4 gr. par jour.

CARL HOLZAPFEL, COMBY, H. WYSS, RUEMHELD, préconisent son emploi dans les troubles intestinaux des nourrissons et surtout dans le choléra infantile, en alternant son usage avec celui du calomel.

On administre le tanhistol aux adultes à la dose de 0 gr. 50 à 4 gr. par jour, fractionnés dans la journée, en cachets ou en paquets.

Les enfants en reçoivent 0 gr. 30 trois à cinq fois par jour; les nourrissons 0 gr. 20 plusieurs fois par jour, dans une cuillerée d'eau, de lait ou de soupe épaisse.

II. — CASÉINE

La caséine est la matière albuminoïde fondamentale du lait; elle se rapproche des alcalis albumines, mais contient du phosphore; c'est une pseudo-nucléoalbumine. Elle donne naissance par dédoublement, non à un acide nucléinique vrai, mais à un acide paranucléinique beaucoup moins riche en phosphore.

La caséine est extraite du lait par coagulation au moyen de la présure ou précipitation par un acide fort. Elle peut être obtenue pure par précipitation avec le sulfate de magnésie, lavage prolongé, solubilisation dans une lessive alcaline étendue, puis reprécipitation par un acide. Ce traitement est répété jusqu'à élimination complète du sulfate de magnésie.

La caséine constitue une substance blanche, amorphe, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis étendus et l'ammoniaque. Ces solutions sont lévogyres, elles ne sont pas précipitées par la chaleur, mais par l'addition de chlorure de sodium ou de sulfate de magnésie en solutions saturées.

La caséine est un produit alimentaire de grande valeur, qui a été utilisé en diététique, soit à l'état naturel, soit sous forme de combinaisons salines ou plus ou moins complexes dont nous dirons quelques mots.

Elle est d'ordinaire facilement digérée, laisse fort peu de résidu et donne naissance à peu de produits toxiques. Elle peut, comme l'a montré SALKOWSKI, qui a beaucoup contribué à la diffusion de son emploi en diététique, être digérée par la seule érepsine intestinale, sans le secours des sucs gastrique et pancréatique.

Une caséine susceptible d'être utilisée en thérapeutique doit être absolument inodore et par conséquent avoir été soigneusement séparée des matières grasses du lait, qui, même en petite quantité, s'acidifient rapidement et lui communiquent un goût rance désagréable.

Sous des noms déposés, on a utilisé les caséinates de soude ou d'ammoniaque, qui sont beaucoup plus facilement solubles dans l'eau. Le type de ces préparations fut l'*eucasine* de SALKOWSKI ; à côté d'elle apparurent successivement le tropon, le plasmon, la nutrose, le sanatogène, etc. A. GAUTIER les a étudiées et leur attribue la composition suivante :

	TROPON	PLASMON	NUTROSE	EUCASINE
Albuminoïdes	90	77,3	85	80
Sucre de lait.	»	2,8	»	»
Graisses	»	1,3	1	2
Matières extractives . .	»	1,1	»	»
Eau	3	11,3	14	20
Sels minéraux	1	6,2		

Malgré leur valeur alimentaire, en raison de leur prix de revient, ces différentes préparations ne valent pas le fromage frais, dont la caséine se digère plus facilement, grâce à la présence de ferments microbiens, qui aident à sa transformation.

De même que l'albumine, la caséine sert à obtenir certaines combinaisons organo-métalliques ou métalloïdiques.

Caséinate d'argent.

L'*argonine* s'obtient en traitant une solution de caséinate sodique par le nitrate d'argent.

C'est une poudre blanche, peu soluble dans l'eau. Elle est employée en injections à 1 ou 2 °/₀ dans la blennorragie.

Caséine iodée.

Poudre blanche, soluble dans l'alcool étendu; elle renferme 8 à 9 °/₀ d'iode. Elle fut étudiée par LÉPINOIS. HOPKINS et PINCUS ont obtenu par la méthode indiquée par HOFMEISTER pour l'albumine iodée, une caséine iodée qui contient 11,17 °/₀ d'iode.

Caséine ferrugineuse.

Combinaison de caséine et de fer, contenant 5,2 °/₀ de fer.

On peut la préparer en mélangeant de la caséine pure fraîche avec du carbonate de chaux en présence d'une assez grande quantité d'eau.

On filtre, et le caséinate de calcium obtenu est traité par une solution à 1 °/₀ de lactate de fer.

Ce produit est soluble dans l'ammoniaque et dans une solution de carbonate de soude.

III. — GÉLATINE

La gélatine, obtenue à partir du collagène, est entrée depuis peu de temps dans la thérapeutique courante.

On l'utilise principalement comme hémostatique depuis qu'on a reconnu qu'elle est susceptible de favoriser la coagulation du sang. Cette propriété coagulante a été découverte par DASTRE et FLORESCO en 1896.

La gélatine présente l'inconvénient d'être difficile à stériliser; or, cette stérilisation a une importance capitale parce que toutes les gélatines commerciales, même recueillies dans de bonnes conditions, peuvent contenir des spores du bacille tétanique.

Des cas de tétanos, observés chez l'homme, à la suite d'injections de gélatine, ont été publiés par Dieulafoy, Kühn, Lorentz, Georgi, Gérulanos et ont jeté le discrédit sur cette médication.

Il est donc très important de ne se servir que d'une gélatine, non seulement recueillie dans de bonnes conditions, mais encore convenablement stérilisée.

Carnot conseillait même de rejeter les gélatines provenant des mammifères et de se servir comme matière première d'ichtyocolle, ou colle de poisson.

La stérilisation de la gélatine comporte certaines difficultés, parmi lesquelles la plus importante est de concilier la conservation de son pouvoir coagulant du sang avec la destruction certaine des spores de tétanos.

On sait, en effet, que le chauffage à 115° de la gélatine la rend inutilisable; Carnot a montré que l'action d'une haute température sur la gélatine a pour conséquence de lui faire perdre sa coagulabilité. Il se forme, à cette température, des produits de dédoublement analogues à ceux que les ferments digestifs produisent aux dépens de la gélatine, dès la température ordinaire.

Grâce à la production de peptones, de glutines, dont l'action physiologique est absolument analogue à celle des peptones ordinaires, la gélatine ainsi traitée, non seulement ne possède plus aucune action thérapeutique, mais peut même empêcher la coagulation du sang; par conséquent, elle n'agirait plus comme hémostatique, mais favoriserait, au contraire, les hémorragies.

Une gélatine adaptée aux usages thérapeutiques doit donc être préparée avec des matières premières de provenance sûre; elle doit, en outre, être stérilisée.

Un des premiers procédés, et l'un des meilleurs, consiste à traiter la gélatine de manière à tuer tous les bacilles du tétanos, à faire germer toutes les spores et à détruire définitivement les microbes issus de cette germination.

Les solutions de gélatine sur lesquelles on opère doivent être rigoureusement neutres, et choisies de telle manière que l'on soit déjà à peu près certain qu'elles n'ont pu être infectées.

Une première stérilisation détruit d'abord les bacilles adultes, chose relativement facile puisque les bacilles peuvent être tués à température plus basse que les spores; puis on sou-

met la masse gélatineuse à des séances prolongées de chauffage à 37°, suivies de stérilisations plusieurs fois répétées.

Les périodes d'éclosion bacillaire doivent être rigoureusement observées; de temps en temps, des échantillons doivent être prélevés et examinés soigneusement au point de vue de leur réaction, titrés et neutralisés au besoin.

Lorsque la préparation est absolument stérile et neutre, elle doit subir une deuxième manipulation, absolument aseptique, qui consiste à séparer les produits de dédoublement de la gélatine ayant pu se produire pendant les manipulations et stérilisations précédentes. Cette séparation doit être faite avec autant de soin au moins que la stérilisation : c'est ce que l'on désigne sous le nom de *dépeptonisation*. On la réalise d'ailleurs assez facilement.

La mise en ampoules effectuée, celles-ci devront être surveillées à l'étuve pendant quelque temps pour vérifier leur stérilité.

Thérapeutique. — La gélatine a été employée comme hémostatique local, comme hémostatique général, et enfin, comme modificateur dans les anévrismes.

Carnot a utilisé la gélatine comme hémostatique local, dans les épistaxis, dans les métrorragies; ses résultats ont été confirmés par Siredey, Jayle, Dalché, Bar, Keim.

On se sert dans ces cas de tampons imprégnés de gélatine additionnée d'antiseptiques, et qu'on ne laisse que peu de temps en place.

Carnot a également montré l'utilité de l'emploi de la gélatine comme hémostatique chirurgical dans les hémorragies en nappe et dans les plaies d'organes à hémostase difficile, telles que les plaies du foie, du rein.

Comme hémostatique général, on a également employé la gélatine en injections hypodermiques. Les premières recherches à ce sujet ont été faites par Carnot. Gley et Richaud ont prétendu qu'elle agit surtout par les sels de chaux qu'elle renferme toujours, mais cette teneur est trop faible et il vaut mieux admettre que l'action hémostatique de la gélatine est due : d'une part, à l'action qu'elle exerce sur la précipitation de quelques colloïdes de l'organisme; d'autre part, à l'augmentation de viscosité du sang et à la diminution de la vitesse du courant sanguin qu'elle produit (Burton, Opitz, Jacob).

On s'est surtout servi de ces injections de gélatine chez les

hémophiles et dans le purpura. Heymann, Arcangeli, Karchery, Jaboulay, ont publié un certain nombre de cas fort améliorés; cependant les résultats thérapeutiques sont bien inférieurs à ceux obtenus avec la cholestérine.

De très bons résultats dans les hémoptysies ont été obtenus par Huchard et Deguy, Bauermeister, Davezac Cybluski, Klemperer.

Albert Robin conseille comme adjuvant au traitement général des hémoptysies, des injections sous-cutanées de sérum gélatiné, combinées à des injections de chlorure de calcium.

Frankel a observé dans un cas d'hémoptysie, due à une bronchectasie, un insuccès avec des injections de gélatine; par contre, Demange, dans des cas analogues, a obtenu des résultats tout à fait encourageants.

Dans les hématémèses, Culschmann a constaté d'excellents résultats, 13 fois sur 14, en faisant ingérer de la gélatine.

Différentes hémorragies ont été arrêtées par l'ingestion de gélatine, en particulier, des hémorragies de la fièvre typhoïde, des néphrites hémorragiques, des métrorragies, des hémorragies cérébrales, des pleurésies hémorragiques.

On a également utilisé la gélatine dans certaines maladies des vaisseaux, et en particulier pour la cure des anévrismes; ce traitement a été employé pour la première fois par Lancereaux et Paulesco.

Dans le cas d'anévrisme de l'aorte, ces auteurs font toutes les trois semaines une injection hypodermique de 5 gr. de gélatine, en solution dans 200 à 250 gr. de sérum artificiel. Il faut que l'injection soit très lente.

Huchard, dans le même cas, se servait de 50 à 150 gr. de sérum contenant 10 °/₀ de gélatine, dont il faisait une injection tous les dix ou quinze jours.

La méthode donne en général de très bons résultats.

On a également employé la gélatine pour activer la consolidation des fractures et dans le traitement de l'ostéomalacie (Colla, Anzilotti, Alméria).

Dans la diarrhée infantile, Weil, Lumière et Péhu, prescrivent la gélatine à la dose de 6 à 8 gr. par jour en solution à 10 °/₀, par fractions de 10 gr. Elle agit surtout comme modificateur du caillot lacté, qui se produit en fins grumeaux, beaucoup plus perméables aux sucs digestifs et mieux utilisés.

Enfin, Quénau l'a utilisée avec d'excellents résultats dans les troubles digestifs tels que l'entéro-colite membraneuse, seule ou associée à l'eau de chaux. Auzols l'emploie également

dans la diarrhée des adultes et des vieillards; Wogt, dans le choléra, l'utilise à la fois par la voie gastrique et en injections hypodermiques.

IV. — SUCS MUSCULAIRES

Parmi les albumines employées en médecine comme agents médicamenteux, il faut citer en première ligne celles des muscles qui sont utilisées depuis longtemps sous forme de viandes crues, de suc de viande, etc., mais dont l'emploi s'est généralisé, dans ces dernières années, sous l'influence des remarquables travaux de Ch. Richet et d'Héricourt. Ces savants ont montré que le plasma musculaire constitue un véritable médicament opothérapique dans le traitement de la tuberculose et les états consomptifs; ils ont donné à cette méthode de traitement le nom de *zomothérapie*.

Structure et composition chimique du muscle. — Le muscle est composé de fibres entourées par du sarcolemme contenant un protoplasma composé de sarcoplasme et de fibrilles.

Au point de vue chimique, le muscle contient en première ligne des protéines qu'on trouve dans le plasma de l'extrait musculaire d'animaux à sang chaud ou à sang froid, et qui ont été étudiés par Denis, Kühne, Nassé, Danilewsky, Halliburton, V. Furth, Stewart, Sollmann, etc.

Mais, les auteurs ayant opéré par des méthodes différentes, toutes les substances obtenues et classées par eux ne sont nullement comparables entre elles, et c'est pour cette raison que, d'après Samuely, la nomenclature en est compliquée et embrouillée.

Kühne, en broyant les muscles congelés et totalement débarrassés de sang, et filtrant la masse neigeuse, a obtenu un liquide sirupeux, légèrement opalescent, faiblement alcalin, qui est le plasma musculaire.

Ce plasma, abandonné à lui-même, se coagule. Il se forme un caillot qui se rétracte et du sérum musculaire.

La substance qui coagule s'appelle *myosinogène* avant, et *myosine* après sa coagulation, par analogie avec le fibrinogène et la fibrine.

Halliburton a émis l'hypothèse que le myosinogène est

transformé en myosine grâce à un ferment : le *myosin-ferment*.

C'est Kühne qui a donné à la substance coagulée le nom de myosine. Mais il reste dans le sérum musculaire une protéine qui ne coagule pas, et que Kühne appelle la *myosine soluble*.

D'après Halliburton, la partie coagulée, la myosine, est composée elle-même de plusieurs substances. L'une de celles-ci est le *paramyosigène*, qui serait identique à la *musculine* de Nasse et qui coagule à 37°.

Cette substance est une globuline, c'est-à-dire qu'elle est soluble dans les solutions étendues des sels neutres et qu'elle précipite par l'acide acétique, l'acide carbonique, etc., et par la dialyse.

Halliburton a aussi isolé un myosinogène qui coagule à 56° et précipite par le sulfate d'ammoniaque à 27 °/₀, et une *myalbumine* qui ne coagule pas à la chaleur.

V. Furth divise les protéines musculaires en *myosine*, globuline typique, identique au paramyosinogène de Halliburton et en *myogène*, qui n'est pas une globuline et qui est identique à ce que Halliburton a décrit sous le nom de myosinogène et myoglobuline.

Nous ne citerons pas les nomenclatures de Danilewsky, Sollmann, etc., les diverses substances isolées peuvent être identifiées aux précédentes.

On peut préparer la myosine avec des muscles frais ou morts.

Pour l'extraire des muscles frais, ceux-ci doivent être complètement exsangues (lavage préalable de l'animal vivant avec du sérum physiologique).

Le suc de presse de ces muscles est additionné de 3/4 de son volume d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque. Le précipité est lavé à plusieurs reprises et à fond avec une solution à 7 °/₀₀ de NaCl.

Le myogène de Furth ou myosinogène de Halliburton représente 80 °/₀ des protéines contenues dans le sang des vertébrés à sang chaud. On l'obtient du suc de presse de muscle frais en dialysant ou en précipitant la myosine à 52°.

On filtre, et le myogène est obtenu par précipitation à l'alcool ou au sulfate d'ammoniaque.

Le myosinogène contient 52,7 de C, 6,2 d'H, 22,2 d'O, 16,2 d'Az, et 1,03 de S.

La myosine, 52,8 de C, 7,1 de H, 22,2 d'O, 16,8 d'Az, et 1,26 de S.

Les muscles contiennent, en dehors des substances albuminoïdes que nous venons de décrire, une série d'autres constituants que nous allons rapidement énumérer.

Lorsqu'on a enlevé toutes les substances albuminoïdes solubles du muscle, il reste une substance albuminoïde résiduelle, absolument insoluble, qui est le stroma musculaire (Hammarsten). Damlonsky croit que ce stroma se trouve en quantité d'autant plus grande que le muscle est chargé de se contracter plus rapidement (exemple : gastrocnémien de la grenouille). Cette substance ressemble beaucoup aux albumines coagulées. Pekelharing a trouvé dans les muscles, à l'état de traces, un nucléoprotéide.

Les muscles contiennent, en outre, une substance pigmentaire, même quand ils sont complètement privés de sang. Morner a montré que l'hémoglobine du muscle n'est pas identique à celle du sang. Le pigment se trouve, d'après Mac Mun, même dans les muscles des insectes dont le sang ne contient pas d'hémoglobine.

Des substances extractives dont 1,4 °/₀₀ de créatine, puis des purines ; l'hypoxanthine, la xanthine, la guanine et la carnine, peuvent également être extraites du muscle dans lequel elles existent à côté de l'acide urique, l'urée, la taurine, la leucine, l'acide phospho-carnique, l'acide inosique et la carnosine.

Il est probable, d'après Hammarsten, que ces divers corps et en particulier les purines, ne s'y trouvent pas à l'état isolé, mais dans des combinaisons complexes.

On y rencontre également des substances non azotées, parmi lesquelles il faut citer l'inosite, le glycogène, le sucre, l'acide lactique.

L'inosite a été découverte par Scherer. Ce n'est pas un hydrate de carbone, c'est, d'après Maquenne, un hexahydrobenzol. Ce corps ne fermente pas avec la levure, mais est capable de subir la fermentation lactique ou butyrique. L'acide lactique auquel il donne naissance est, d'après Hilger, de l'acide sarcolactique. D'après Brissémoret et Chevalier, ce corps serait un excitant de la contraction musculaire.

Le glycogène se trouve constamment dans le muscle frais, mais il peut disparaître rapidement après la mort.

Le sucre ne se rencontre dans le muscle frais qu'à l'état de traces; il est constitué par du maltose.

Les acides lactiques se trouvent à l'état d'acides inactif, paralactique et sarcolactique.

L'acide paralactique est celui qu'on a trouvé le plus constamment. Il ne manque jamais dans les muscles morts.

Les muscles contiennent toujours de la graisse, en quantité fort variable, il est vrai.

Enfin, ils renferment des lipoïdes. Parmi ceux-ci, il faut citer en premier lieu la lécithine, qui s'y trouve d'une façon constante, la cholestérine, et toute une série de phosphatides fort mal connus. Parmi ceux-ci, ERLANDSEN a tout récemment extrait du cœur de bœuf et étudié un monoaminodiphosphatide, qu'il a désigné sous le nom de *cruorine*, et qui joue peut-être un rôle important dans le fonctionnement du muscle cardiaque.

Comme substances minérales, on y rencontre l'acide phosphorique, la potasse, la soude, la chaux, la magnésie, le chlore, l'oxyde de fer, le soufre, etc.

Nous en aurons fini avec l'étude purement chimique du muscle en signalant les travaux de W. A. SCHMIDT, sur les *antiséra* des musculo-albumines, et ceux de PAUL SAXL sur les proportions des différentes albumines musculaires à l'état normal et pathologique.

Applications thérapeutiques. — L'opothérapie musculaire a été pratiquée soit avec la viande crue, soit avec du jus de viande, soit avec la poudre de viande ou des extraits de viande.

Nous n'insisterons pas sur la viande crue, car l'administration en nature, pour arriver à des résultats thérapeutiques, doit être faite à des doses telles qu'elles fatiguent rapidement le malade.

Les poudres de viande sont des préparations que tout le monde reconnaît aujourd'hui comme étant souvent défectueuses et dont l'usage devient de plus en plus restreint.

Les extraits de viande ne contiennent que des matières extractives et n'ont aucune valeur alimentaire ou thérapeutique. Il n'en est pas de même du suc de viande.

D'après RICHET, on obtient dans les tuberculoses d'excellents résultats en administrant la viande crue.

Or, d'après ce même auteur, ce n'est pas la chair musculaire, l'aliment qui donne à la viande crue ses propriétés thérapeutiques, c'est le jus, le suc, qui seul renferme les principes thérapeutiques utiles.

Richet a administré à des chiens des jus de viande et il a rendu ces animaux réfractaires à la tuberculose.

Après de nombreuses expériences faites sur l'homme et les animaux, il est arrivé à la conviction que le jus de viande crue possède une véritable action spécifique.

Avant Richet, Weiss, de Saint-Pétersbourg, et Furster, de Montpellier, avaient préconisé la viande crue dans la tuberculose; mais, très éloignés des idées qui ont guidé les remarquables expériences de Richet, ils la donnaient comme un aliment.

Quelques auteurs cependant avaient signalé une action bactéricide modérée du suc de muscle.

Carnot et Delion ont montré que le bacille de Koch ne peut vivre dans le tissu musculaire et que, lorsqu'il se développe dans un muscle, ce n'est pas dans la cellule, mais dans le tissu conjonctif. Généralement, les lésions rétrocèdent rapidement : on ne retrouve plus de bacilles, il n'y a pas de caséification, mais simplement de la sclérose.

Heim vient de publier à ce sujet un travail extrêmement intéressant. L'auteur prouve que le muscle est une des parties de l'organisme contenant au maximum des corps immunisants. Il a fait de nombreuses expériences en immunisant des animaux à l'égard du pneumocoque, et a montré que le muscle est particulièrement riche en substances antipneumococciques. Les recherches de ce genre n'ont malheureusement pas encore été faites pour la tuberculose.

Il serait du plus haut intérêt de savoir si des injections de bacilles morts provoquent dans les muscles la formation d'anticorps en quantité plus grande. Il serait également du plus haut intérêt de savoir si, même à l'état normal, le suc musculaire ne contient pas de substances opsoniques.

A l'heure actuelle, l'usage du suc de viande crue a donné des résultats thérapeutiques tellement indiscutables, et à cause de cela il est tellement répandu, qu'on peut considérer comme un fait démontré l'espèce de spécificité de cet agent thérapeutique.

Quant à son mécanisme d'action, le travail de Heim ouvre une direction nouvelle pour les recherches.

En dehors de cette action, en quelque sorte spécifique du suc musculaire, on a le droit de se demander si le muscle ne contient pas des hormones dans le sens de Bayliss et Starling.

On sait que tous les organes versent dans le torrent circula-

toire des substances qui sont des résidus de la nutrition de chaque organe. Ces substances peuvent, tout en étant des excreta inutilisables pour l'organe qui les a produits, avoir une importance capitale pour un autre organe et constituer pour le fonctionnement de celui-ci des agents de première nécessité.

Il est tout à fait raisonnable d'admettre que le muscle ne fait pas exception à cette loi générale.

La substance musculaire contient certainement des hormones comme tous les autres organes. Chez un tuberculeux à système musculaire affaibli, amaigri, on peut se demander quel est le rôle de ce suc introduit dans l'organisme et quelle est au juste la part prise par l'hormone musculaire normale dans la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes et les toxines.

Quel suc musculaire doit-on de préférence adopter en thérapeutique? Question difficile, si on apporte dans l'examen du problème des idées préconçues, facile au contraire si, pénétré des principes que nous venons d'établir, on tient compte, en outre, des quelques considérations qui vont suivre:

Au dire de certains, la viande de cheval présenterait sur celle de bœuf l'immense avantage de ne jamais contenir de germes tuberculeux. Affirmation discutable puisque Marcus, Neuzel, de Behr ont relaté, avec de nombreux auteurs, des cas de tuberculose fréquemment observés chez le cheval. Citons la communication de M. le professeur Richet à la Société des Amis de l'Université de Paris (14 février 1901), qui corrobore cette opinion et constate qu'il n'y a aucun animal absolument réfractaire à la tuberculose, mais que d'aucuns sont beaucoup plus résistants, l'âne, le cheval, la chèvre, le mouton, par exemple.

Par contre, le muscle de cheval renferme souvent l'échinocoque (Hochtein).

N'insistons pas sur les avantages de prix qu'offre la viande de cheval.

Demandons-nous simplement si il y a intérêt réel à préparer le suc d'un animal plus ou moins réfractaire à la tuberculose.

Tout d'abord, qu'il s'agisse de cheval, ou de bœuf, ou d'âne, le sérum musculaire envisagé doit être préparé de telle manière qu'il ne contienne pas d'éléments figurés.

Les plasmas musculaires de presse filtrés ne doivent contenir ni cellules, ni microbes. Ils peuvent, il est vrai, renfermer des extraits de microbes et, dans le cas particulier, peut-être des anticorps. Mais ces extraits de bacilles constituent justement une tuberculine, c'est-à-dire l'agent que, depuis quelque temps,

on essaie d'employer comme agent curateur dans la thérapeutique de la tuberculose.

Hâtons-nous d'ajouter que les viandes de bœuf qu'on achète aux abattoirs ne proviennent pas d'animaux tuberculeux puisqu'il existe une inspection sanitaire, et que les animaux malades sont rigoureusement exclus de l'alimentation.

Si, par conséquent, le bœuf dont on peut disposer aux abattoirs possède des substances immunisantes, celles-ci ne proviennent que de ce que l'animal a été antérieurement infecté et guéri.

En conséquence, c'est au muscle de bœuf qu'il semble convenir d'accorder scientifiquement toutes préférences, non simplement parce qu'il a servi de base aux expériences si concluantes de M. le professeur Richet et du Dr Héricourt, mais aussi à cause des *anticorps* que le bœuf est susceptible de produire, tandis que le suc provenant de la chair de cheval serait presque toujours privé d'*immunisines* naturelles ou acquises.

Plasma musculaire de bœuf.

Dans le commerce on trouve, sous des dénominations diverses, le plasma musculaire de bœuf, tout préparé pour l'emploi thérapeutique sur prescription médicale. Ce plasma est alors sucré, aromatisé, inaltérable, c'est-à-dire d'un emploi commode et sûr (musculosine).

Le plus souvent, on procède à son extraction en suivant la méthode préconisée par Richet et Héricourt, mais l'usage a permis d'apporter à la préparation de ce médicament des perfectionnements heureux, et à sa décomposition certaines modifications qui lui confèrent une efficacité plus profonde et plus étendue.

La viande prise à l'abattoir chez des animaux reconnus parfaitement sains par le service de santé, et débarrassée de ses parties grasses, tendineuses et aponévrotiques, est immédiatement soumise, chaude encore, à l'action d'une presse extrêmement puissante. Le suc ainsi obtenu, recueilli aseptiquement, est une masse sirupeuse rougeâtre, à odeur animalisée, hygroscopique, soluble dans l'eau, très riche en substances albuminoïdes (*myosine*, *myoglobuline*, *myoalbumine paramyosinogène*, *hémoglobine*) et en matières minérales assimilables (*phosphates de potasse*, *de chaux*, *de magnésie*), et con-

tenant, en outre, diverses matières extractives, un peu de *glycogène*, d'*inosite*, d'*acide lactique*, et un certain nombre d'*enzymes* et notamment d'*oxydases*.

Mais le plasma musculaire est d'une très grande altérabilité. Aussi pour assurer sa conservation indéfinie, y ajoute-t-on une quantité suffisante de sucre et une faible proportion de glycérine chimiquement neutre. L'addition du sucre, non seulement confère à la préparation un goût agréable qui la fait aimer de tous les malades, mais encore elle paraît augmenter dans une certaine mesure son activité thérapeutique, puisque les recherches de Ch. Richet et Lapicque, Toulouse, Laufer, etc., ont montré la puissante action dynamogénique du sucre. Ajoutons enfin que le sucre ne modifie en rien les propriétés des substances actives de cette préparation.

Dans certains cas, on utilise le véhicule sucré et glycériné, indispensable à la conservation de tous plasmas, en y introduisant une proportion calculée de diastases oxydantes du protoplasma globulaire (oxyhémoglobine vraie cristallisable), dont les propriétés catalytiques se surajoutent à l'action des enzymes naturelles du muscle. Ainsi le véhicule stabilisateur de la forme pharmaceutique, ordinairement inactif dans un plasma du commerce, est alors doué de propriétés complémentaires dont la valeur ne saurait être méconnue.

Ainsi préparé, à côté des avantages que le plasma présente sur l'absorption de viande crue et hachée, ou sur le suc qu'on retire si péniblement au moyen d'une presse ménagère et en si minime quantité, on a le bénéfice d'une médication d'un dosage constant, active dans tous ses composants, d'un goût parfait et d'une conservation indéfinie.

Indications thérapeutiques du plasma de bœuf. — Les indications thérapeutiques du suc musculaire sont fort nombreuses. Nous allons brièvement passer en revue les principales.

Tuberculose. — On peut dire, avec MM. Ch. Richet et J. Héricourt, que le plasma musculaire du bœuf est le véritable remède spécifique de la tuberculose, au moins jusqu'à présent. Seul, jusqu'ici, en tout cas, il a pu arrêter l'évolution des tuberculoses expérimentales et les guérir. Les observations cliniques de MM. Josias et E. Roux, de Galbrailh et celles de M. Daletier montrent qu'il est surtout efficace dans la tuberculose au premier degré et la prétuberculose; il arrête le développement bacillaire à la période de germination et fait

disparaître en quelques mois tous les accidents. Il n'est donc que juste de parler ici de guérison. Dans les tuberculoses plus avancées et dans les tuberculoses ouvertes, il détermine encore des améliorations considérables; la fièvre hectique, les sueurs nocturnes, la diarrhée, les signes stéthoscopiques s'amendent et peuvent disparaître; le sommeil revient, la toux se calme, les forces renaissent, le poids augmente, l'appétit se réveille et le malade se reprend à espérer. Les crachats perdent leur aspect muco-purulent et dans quelques cas on a vu le nombre des bacilles de Koch diminuer considérablement. Il convient de noter ici que, au cours du traitement, et quand l'amélioration est décisive, il peut se produire, ainsi que M. Héricourt l'avait du reste remarqué chez des chiens en expérience, des localisations tuberculeuses, osseuses ou articulaires, d'ailleurs bénignes, qui guérissent toujours sans complication.

Enfin, et c'est là un point très important, il ne faut pas oublier que le suc musculaire est l'agent préventif par excellence de la tuberculose. Par conséquent, dans les familles où il existe déjà une tuberculose ouverte, l'usage de cette préparation est absolument indiqué chez les personnes faibles ou convalescentes, plus exposées par suite à contracter l'infection. Il en est de même dans l'hérédo-tuberculose, chez les enfants scrofuleux, lymphatiques, chez les adénoïdiens et tous les adénopathes. Les résultats déjà obtenus, au point de vue prophylactique, permettent de savoir que si l'usage préventif du suc musculaire se généralisait, on pourrait éviter beaucoup de tuberculoses familiales ou scolaires.

Il va de soi que, dans les tuberculoses locales, osseuses, articulaires, cutanées, les indications du suc musculaire sont aussi formelles et aboutissent toujours à des résultats très satisfaisants.

Anémie et chlorose. — Les propriétés pharmacodynamiques du plasma musculaire sont considérablement augmentées, nous l'avons dit plus haut, lorsque le véhicule conservateur est lui-même activé par une certaine teneur en oxyhémoglobine. Les heureux effets qu'on en obtient alors dans les états anémiques et dans la chlorose sont tout à fait remarquables. Chez les enfants notamment, dont l'hypoglobulie, l'anhématochromie, dépendent des conditions d'existence, manque d'air, de lumière, encombrement, misère physiologique, etc., l'usage de ce médicament détermine rapidement l'augmentation du

nombre des hématies, de la teneur en hémoglobine et la recoloration des téguments. Il faut sans doute faire intervenir surtout ici la puissante action apéritive qu'exerce le suc musculaire.

Atrophie infantile. — Chez les petits enfants arrêtés dans leur croissance par des troubles digestifs variés, ce même suc, après le sevrage, donne des résultats très encourageants. Le poids augmente rapidement, de telle sorte qu'il n'est pas rare de constater qu'un enfant qui n'a, par exemple, que les 2/3 du poids de son âge, récupère en six mois ou un an son poids normal, ce qui est tout à fait exceptionnel, le Dr Variot ayant bien montré que ces retards de croissance sont généralement très longs à rattraper. Il convient d'ajouter que l'appétit, habituellement défaillant chez les petits atrophiques, devient très vif, ce qui, en raison des accidents digestifs antérieurs, commande quelque prudence dans le choix des aliments.

Allard, récemment, a signalé le cas d'un jeune garçon atteint de myopathie primitive progressive considérablement amélioré par l'emploi du plasma musculaire, ainsi préparé.

Rappelons de plus que le plasma musculaire, en raison de ses propriétés préventives très nettes à l'égard de la tuberculose, doit être prescrit à tous les enfants convalescents d'une de ces maladies qui préparent trop souvent le terrain à la bacillose, bronchite, pleurésie, rougeole, oreillons, coqueluche, grippe.

Surmenage. — Les jeunes gens épuisés par un surmenage intellectuel ou physique, par les veilles ou les excès, se trouvent très bien de l'usage du suc musculaire, ainsi que nous l'apprend une intéressante observation du Dr Duhourcau. Naturellement, en même temps que l'on fait usage de ce produit, il convient de recourir au repos approprié, mais grâce à l'opothérapie musculaire, ce repos peut être notablement réduit, ce qui permet aux collégiens ou aux étudiants, qui préparent des examens ou des concours, de ne pas perdre entièrement le fruit de leur travail.

Dans les grossesses, qui réalisent chez certaines femmes les conditions de surmenage, le plasma musculaire améliorera également le métabolisme général, modérera les vomissements, les troubles nerveux, les anorexies et les boulimies exagérées. Toutefois, on en cessera l'emploi s'il y a de l'albuminurie.

États consomptifs ou cachectiques. — Par suite de son action apéritive, toni-nerveuse et anabolique, l'opothérapie musculaire produit des améliorations très encourageantes dans la cachexie palustre, rhumatismale et même cancéreuse. Dans la cachexie palustre surtout, elle améliore visiblement l'état général, l'appétit, les forces, le poids. Dans la cachexie cancéreuse, le Dr Augis, de Tours, a signalé un cas très intéressant, dans lequel l'emploi systématique du plasma musculaire a pu prolonger notablement la vie du malade.

Débilité sénile. — Chez les vieillards affaiblis, cette médication est particulièrement bien supportée. Son usage réveille les fonctions assoupies, sans les fatiguer. Des personnes âgées et alitées ont pu, à la suite de l'emploi de ce produit pendant quelques jours, se lever, manger, vaquer à diverses occupations et exécuter même de petites promenades. Dans ces cas, le plasma musculaire agit peut-être comme un aliment léger et tonique, en partie capable de suffire aux faibles dépenses de la vieillesse et en facilitant, d'autre part, l'assimilation d'une nourriture supplémentaire appropriée.

Etats neurasthéniques et psychasthéniques. — Cette médication a été encore peu expérimentée dans les états neurasthéniques et psychasthéniques, mais il semble qu'elle doit donner de bons résultats, surtout dans les formes dépressives, avec ou sans anorexie par épuisement, ruminations mentales et phobies.

Il est bon de signaler avec insistance, pour répondre, d'ailleurs, à une question qui nous est fréquemment posée, que le plasma musculaire — partant, que la musculosine — ne doit jamais être considéré comme représentatif d'une quantité quelconque de viande, de substance proprement alimentaire.

On retiendra aisément cette particularité en se reportant à la formule de cette préparation qui donne justement comme déchet de fabrication toute la partie fibrineuse des muscles.

On doit dire, enfin, que le plasma de bœuf (musculosine) constitue un véritable médicament et non pas un aliment, et qu'il semble agir, non seulement comme antibacillaire et reconstituant, mais aussi en modifiant les sécrétions humorales de l'organisme qui se rapprochent, au cours de son application, de celles des uricémiques.

Mode d'administration. — Le plasma musculaire s'administre à la dose de quatre à six cuillers à soupe, suivant les cas, dans un peu d'eau froide ou tiède.

L'usage peut en être prolongé autant qu'il est nécessaire et sans inconvénient ni fatigue des organes digestifs. Il ne faut pas oublier non plus les propriétés organoleptiques de l'oxyhémoglobine lorsqu'on associe cette dernière au plasma, et se souvenir que si, comme l'ont montré les travaux de Mircoli et Saleri, Mitilescu et Laufer, les besoins des tuberculeux sont supérieurs à ceux des sujets sains, une dose de 2 gr. d'albumine en moyenne par kilogramme est suffisante pour les maintenir en équilibre azoté et qu'il est inutile de les suralimenter au delà.

Il ne paraît pas comporter de contre-indications. Cependant on en usera avec prudence dans l'artério-sclérose et les néphrites. Jusqu'ici, aucune observation n'a permis de constater qu'elle ait influencé d'une manière quelconque l'état congestif ou hémoptoïque des tuberculeux.

Plasma musculaire de cheval.

On trouve également dans le commerce le plasma musculaire de solipède tout préparé pour l'usage pharmaceutique. Ce plasma répond soit aux habitudes, soit même aux préférences de certains praticiens.

Il est moins riche à volume égal en principes albuminoïdes solubles que celui du bœuf, mais il contient du glycogène naturel, et on lui associe fort utilement parfois le manganèse colloïdal et aussi une certaine proportion de « plasma protoglobulaire » (hippoplasine).

Les indications thérapeutiques, doses et mode d'emploi du plasma de cheval, ne diffèrent en rien de celles indiquées pour le plasma de bœuf.

V. — POUDRE DE VIANDE

Les poudres de viande constituent de véritables aliments, dont la valeur nutritive, quand elles sont bien préparées, correspond à cinq fois leur poids de viande fraîche; elles renferment 13 à 14 °/₀ d'azote utile. Elles représentent donc des substances très nourrissantes sous un petit volume, ce qui constitue un réel avantage lorsque les organes digestifs sont fatigués ou lorsqu'il faut recourir à la suralimentation. Ces

poudres, d'ailleurs, se conservent parfaitement bien, si l'on a soin de les préserver de l'humidité; elles sont facilement assimilables et renferment, avec une certaine proportion d'albumoses et de peptones, des substances aromatiques et des alcaloïdes toniques, ainsi qu'une grande quantité de phosphates.

La teneur en matières sapides et odorantes d'une poudre de viande, soigneusement fabriquée, lui assure une supériorité marquée sur les préparations du même genre, auxquelles, en général, on peut reprocher une odeur et une saveur fades ou même désagréables, ce qui les rend d'un emploi difficile pour les malades à appétence faible et à susceptibilité stomacale exagérée.

Préparation. — On prépare la poudre de viande suivant divers procédés, qui se résument tous à maintenir à l'étuve, dans le vide, au-dessous de 100°, jusqu'à dessiccation, de la viande hachée, puis à la réduire en poudre impalpable.

6 kg. de viande fraîche donnent en moyenne 1 kg. de poudre.

Pour éviter la putréfaction pendant la dessiccation, Rousseau lave d'abord la viande à l'alcool, et Yvon la soumet à une légère cuisson avant de la passer à l'étuve.

Ces deux procédés sont bons; celui de Rousseau, en particulier, est extrêmement intéressant et donne des résultats remarquables. La poudre de viande, examinée au microscope, permet de retrouver des fibres musculaires striées.

Tamet a conseillé de fabriquer extemporanément pour les malades la poudre de viande par le procédé suivant, que peut réaliser n'importe quel pharmacien et qui permettrait de livrer des poudres de viande préparées le jour même : du bœuf bouilli et haché en petits fragments est desséché au bain-marie; quand la dessiccation est complète, on le réduit en poudre à l'aide d'un moulin à café dont les dents ont été très rapprochées.

Propriétés. — La poudre de viande, en admettant qu'elle ait été bien préparée, qu'elle ne contienne pas de toxines et qu'elle n'ait pas subi de commencement de putréfaction, paraît *a priori* présenter tous les avantages de la viande crue; de plus, elle se présente à l'état de division extrême, par conséquent peut être attaquée avec une très grande facilité par le suc gastrique; on sait en effet que les ferments attaquent d'autant plus facilement une substance que la surface d'attaque de celle-ci est plus grande.

Théoriquement, la poudre de viande serait plus digeste et beaucoup plus nutritive que la viande, puisqu'elle a perdu 70 à 80 °/₀ d'eau. Cependant POINCARÉ, en 1886, avait observé que, chez les chiens, la valeur alimentaire de la poudre de viande était inférieure à celle d'une quantité équivalente de viande fraîche. Les recherches de LASSABLIÈRE, en 1892, ont pleinement confirmé l'exactitude de ces conclusions; d'après lui, la poudre de viande ne peut remplacer, même partiellement, la viande crue dans l'alimentation, mais elle se conduit comme un peptogène.

Indications. — La poudre de viande ne peut pas évidemment remplacer la viande crue, même si elle est d'une préparation irréprochable, et même si on considère comme sa valeur nutritive, égale ou plus grande, car la viande crue ne représente pas uniquement un aliment; elle provoque l'introduction dans l'organisme de toute une série de substances, dont on ne commence qu'à entrevoir l'importance et qui appartiennent à la classe des ferments.

On a surtout utilisé la poudre de viande pour remplacer la viande bouillie ou rôtie que les malades ne veulent ou ne peuvent absorber; ce n'est que dans ce cas que son emploi peut être indiqué.

DEBOVE surtout a gavé les tuberculeux de poudre de viande; ce traitement est aujourd'hui délaissé, on lui préfère le traitement à la musculosine, depuis les travaux de RICHET et HÉRICOURT.

DUJARDIN-BEAUMETZ, qui a beaucoup employé la poudre de viande, conseille de l'administrer dans du sirop de punch ou du vin d'Espagne : on verse dans un bol deux cuillers à soupe de poudre de viande et deux cuillers à soupe de sirop ou de vin, ou de toute autre liqueur, et on ajoute la quantité d'eau nécessaire pour faire un mélange liquide, que le malade boira en une ou plusieurs fois à froid.

On peut faire aussi dans du lait un mélange à parties égales de poudre de viande et de sucre vanillé; ou bien associer la poudre de viande à la poudre de cacao, ou à du chocolat dans du lait.

Les doses utilisées sont variables suivant le but qu'on se propose d'atteindre. Dans la suralimentation préconisée par DEBOVE, on commence par 25 gr. par jour, pour atteindre progressivement 200 à 300 gr., même 400 gr. par jour.

La poudre de viande *pure* se prend, le plus communément,

mélangée à du bouillon. On masque le goût toujours un peu fade de la préparation, en y ajoutant une cuillerée à café d'extrait de viande.

La poudre de viande *diastasée*, qui est sucrée et qui contient de la poudre de cacao, se délaie simplement dans de l'eau froide édulcorée ou du lait également froid et sucré.

1° Potage a la poudre de viande (Debove).

Tapioca léger et tiède	Une assiettée.
Poudre de viande	30 à 60 gr.

2° Grog a la poudre de viande.

Poudre de viande	50 gr.
Eau glacée	125 gr.
Sirop de sucre	40 gr.
Kirsch ou rhum	20 à 40 gr.

3° Glace a la poudre de viande (Bardet).

Glace à la framboise	150 gr.
Poudre de viande	25 à 50 gr.

On mélange la poudre avec le liquide à frapper avant la prise en glace.

VI. — EXTRAITS DE VIANDE

Ce sont des bouillons concentrés qui, étant consommés à un état plus ou moins dilué, jouissent des propriétés toniques et eupeptiques des bouillons bien préparés.

Leur origine remonte à l'époque où l'on considérait le bouillon de viande comme un véritable aliment, et ce furent Parmentier et Proust qui, les premiers, en 1821, préparèrent une sorte de bouillon concentré, d'extrait fluide plutôt, destiné aux soldats malades ou blessés. Ce n'est que plus tard que Liebig chercha, dans un procédé de même ordre, l'utilisation des viandes d'Amérique, pensant amener ainsi, sur les marchés d'Europe, un aliment très riche et peu coûteux.

En réalité, on ne peut guère considérer, au sens propre du mot, les extraits de viande comme un véritable aliment; mais il faut les envisager comme des condiments et des eupeptiques très précieux par leurs principes aromatiques et aussi, par

leurs caractères salins, comme des minéralisateurs fort actifs.

Les extraits de viande présentent, en général, une coloration brune, d'autant plus accentuée qu'ils ont subi davantage l'action de la chaleur au cours de leur fabrication. Ils ont une odeur et une saveur tout à fait spéciales et caractéristiques, piquantes et fortes à la fois, et une acidité assez élevée (4-5 °/₀₀, calculée en acide sulfurique monohydraté). Ils contiennent environ 60 °/₀ de matières organiques, dont une moitié se compose de créatine, de xanthine et d'hypoxanthine, de carnine, etc., et l'autre moitié d'albumoses, de peptones et de gélatoses ; ils renferment, en outre, du glycogène, de l'acide lactique et en moyenne de 20 à 22 °/₀ de cendres.

La composition chimique de ces extraits a été étudiée en France par A. Gautier et G. Pouchet. Ce dernier a plus spécialement attiré l'attention sur la minéralisation de ces extraits. Pour 100 d'extrait frais, il a trouvé :

Lactate et inosate de potasse	15.451
Sulfate de potasse	0.982
Phosphate de potasse	7.352
Phosphate de soude	6.924
Chlorure de sodium	1.946
Phosphate de chaux	0.088
Phosphate de magnésie	2.088
Alumine et oxyde de fer	0.042
Silice	0.038
Cendres totales	21.141
Azote total	9.570
Azote ammoniacal	0.806

Cette richesse des extraits de viande en sels potassiques a été considérée, pendant quelque temps, comme une contre-indication de l'usage prolongé de ces préparations, car on craignait que l'action stimulante de ces sels sur le cœur ne se transformât, à hautes doses, en une action paralysante. Mais, les expériences nombreuses de Bunge et de Lehmann ont montré qu'il n'y a aucune complication de ce genre à redouter et que l'homme peut user longtemps et à sa guise des extraits de bonne qualité, de source bien connue et réputée, sans en ressentir autre chose que leur action eupeptique.

Parmi les procédés de préparation des extraits, nous citerons celui de Liebig, pour ainsi dire classique, qui consiste à faire digérer pendant une demi-heure de la viande de bœuf ou de vache coupée, ou hachée très menue, sans os et bien dégraissée,

privée de ses parties tendineuses et aponévrotiques, avec huit ou dix fois son poids d'eau; la liqueur de digestion mise à refroidir est soigneusement dégraissée, puis évaporée au bain-marie, en cuvettes de porcelaine, jusqu'à consistance voulue. L'extrait obtenu d'après cette méthode contient une moyenne de 18 % de phosphates.

Dans le procédé de Bellat, que nous préférons, en le modifiant légèrement, les viandes préparées comme ci-dessus sont d'abord épuisées à l'eau froide. Dès que les liquides passent incolores dans les appareils à déplacement, la masse est additionnée de son poids d'eau et d'une certaine quantité d'os, puis placée dans des marmites closes, où elle demeure durant six heures à une température de 90° C. Cette opération terminée et la viande ayant été passée à la presse, les liquides obtenus à froid et à chaud sont réunis et portés à l'ébullition. Placés ensuite en lieu très froid, pour les débarrasser aisément des graisses, on les filtre et on les évapore dans le vide. Il faut bien se garder de recourir à une seconde digestion si l'on veut conserver toute la délicatesse de l'arome. Ainsi préparé, l'extrait obtenu est facilement différencié de ceux du commerce, car il est beaucoup plus clair, plus blond, plus agréable. Il est très soluble et possède à un haut degré l'odeur et la saveur d'un excellent bouillon frais. Le rendement de 7 à 8 % est faible, si on le compare à celui des autres méthodes qui atteint facilement jusqu'à 10 et 14 %.

Ceci explique, si l'on tient compte, en outre, de la manutention et des divers frais, le prix toujours très élevé des extraits.

Une des conditions essentielles de la bonne conservation des extraits de viande est qu'ils ne contiennent ni graisse, ni gélatine.

D'après ce qui a été dit précédemment, les extraits de viande ne sont pas seulement des condiments, destinés à corser les bouillons faibles, ou à relever les sauces et autres préparations culinaires; ce sont aussi des eupeptiques, et, nous le répétons, des minéralisateurs très utiles chez les malades convalescents, anorexiques, dont les fonctions digestives sont languissantes et chez qui la déminéralisation s'accuse.

On adjoindra très efficacement l'extrait de viande à des décoctés de céréales, et dans tous les cas où l'usage de la poudre de viande conviendra en général, parce qu'il en amplifie et parfait l'activité. Mais son usage sera très réservé, ou interdit, dans certaines affections du cœur, des vaisseaux et des reins.

Pour l'emploi dans l'officine, on l'associera de préférence à des préparations d'extrait de malt et aux vins blancs sucrés, mais en exigeant du fabricant l'extrait *non salé*. La dose moyenne, pour un litre d'une préparation donnée, sera de 50 grammes.

L'extrait de viande à employer doit toujours être choisi *non salé*, de manière à modifier le moins possible la saveur agréable des préparations. Il doit être pur, c'est-à-dire exempt de gélatine, ne contenir que des *traces* de matières graisseuses, et présenter au minimum 55 °/₀ de substances azotées.

Vin de viande simple.

Extrait de viande pur, non salé	5 gr.
Malaga	95 gr.

Laisser en contact quelques jours et filtrer.

Vin de viande ferrugineux.

Extrait de viande pur, non salé	5 gr. 50
Citrate de fer	1 gr. 50
Grenache (décoloré au noir animal)	93 gr. 50

Opérer comme ci-dessus.

Vin de viande phosphaté.

Extrait de viande pur, non salé	5 gr.
Glycérophosphate acide de chaux	2 gr.
Frontignan (décoloré au maximum)	93 gr.

Vin de viande phosphoiodé.

Extrait de viande pur, non salé	5 gr.
Teinture d'iode	1 gr. 20

Mêlez directement et ajoutez :

Glycérophosphate de soude à 50 °/₀	2 gr.
Malaga	91 gr. 80

Filtrer après contact de plusieurs jours.

VII. — HÉMOGLOBINE

Le sang et l'hémolymphe de la plupart des animaux supérieurs renferment des pigments colorés, dont le rôle physiologique est de fixer et de véhiculer l'oxygène, puis de le céder aux tissus qui l'utilisent pour leurs divers besoins énergétiques.

Parmi ces substances colorées, les plus importantes de beaucoup pour nous, sont l'*hémoglobine* et son dérivé oxydé l'*oxyhémoglobine*, matières rouges que l'on rencontre dans le sang de tous les vertébrés (sauf le leptocéphalide et l'amphioxus) et de quelques invertébrés (annélides, nephelis, daphnia, icanarbis, etc.).

Les thérapeutes anciens, qui employaient si largement les organes des animaux dans le traitement des diverses affections chroniques, utilisaient fort souvent le sang frais des mammifères et des oiseaux; Ettmuller, Boerhave, Cullen lui-même le recommandent dans leurs traités de Matière médicale et de Thérapeutique.

L'emploi du sang frais dans le traitement des anémies et de la tuberculose s'est conservé jusqu'au milieu du siècle dernier, et, malgré leur répugnance, les malades se rendaient à l'abattoir pour y boire encore chaud le sang de bœuf, de cheval ou de mouton recueilli au sortir des vaisseaux.

C'est seulement à cette époque que l'on prépara des poudres de sang desséché. Elles eurent une certaine vogue, à un tel point que Paul Bert et Regnard préconisaient leur emploi pour remplacer les poudres de viande qui, déjà, étaient suspectes.

En 1876, Lebon fit présenter par Limousin, à la Société de Thérapeutique, une préparation liquide contenant de l'hémoglobine en solution sucrée. Cette préparation renfermait, en outre, en raison même de son mode de préparation, des albumines du sérum et des résidus du stroma globulaire. Depuis cette époque, grâce aux progrès techniques de la chimie biologique, on peut préparer facilement, dans l'industrie, de l'oxyhémoglobine cristallisée, et c'est elle qui doit faire la base des préparations d'hémoglobine actuellement prescrites par le corps médical.

L'oxyhémoglobine dans l'organisme. — Les hématies, qui représentent le tiers ou la moitié du sang total, sont des dis-

ques anucléés constitués par des globulines riches en potasse, imprégnées d'une albumine ferrugineuse spéciale : l'*hémoglobine*. Cette hémoglobine forme les 9/10 des globules rouges; elle est le résultat de la combinaison d'une histone, la *globine*, et d'un pigment ferrugineux l'*hémochromogène*, qui renferme lui-même 0,336 °/₀ de fer.

Il existe dans la série animale plusieurs variétés d'hémoglobine possédant des caractéristiques physiques différentes, mais des propriétés biologiques identiques. Elles ne diffèrent entre elles que par leur teneur plus ou moins grande en globine et peut-être aussi par la constitution de cette globine, qui paraît être légèrement différente suivant les espèces animales considérées.

Cette hémoglobine, au contact de l'oxygène, se transforme en oxyhémoglobine; la globine reste intacte, mais l'hémochromogène donne naissance à l'hématine par fixation d'oxygène.

Comme le fait remarquer LAMBLING, la partie albuminoïde, la globine, est de beaucoup la plus importante comme masse, puisque 100 parties d'oxyhémoglobine donnent environ 94 parties de globine et seulement 4-5 parties d'hématine, mais c'est l'hématine qui représente ce que l'on pourrait appeler le noyau respiratoire, celui qui confère à ces deux molécules, hémoglobine et oxyhémoglobine, le pouvoir de se transformer l'une dans l'autre par fixation ou par perte d'oxygène.

Pourtant, la partie globine de la molécule n'est pas inutile, car tandis que l'hématine est, par rapport à l'hémochromogène, un oxyde très stable, auquel le vide n'enlève pas l'oxygène, au contraire, dans l'oxyhémoglobine, le départ d'oxygène s'effectue aisément par action du vide.

L'hémoglobine est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool; elle est caractérisée par une bande d'absorption comprise entre les raies D-E du spectre, un peu plus voisine de D que de E, et par d'autres bandes d'absorption situées respectivement aux deux extrémités du spectre (B-G); toutes ces bandes augmentent d'amplitude avec la concentration de la solution hémoglobinique.

On peut préparer l'hémoglobine pure, en laquant à l'aide d'eau distillée du sang de cheval que l'on abandonne à la putréfaction; puis on ajoute 1/4 de volume d'alcool fort, et on laisse au repos dans un lieu frais. L'hémoglobine se dépose en tablettes hexagonales régulières, noirâtres et brillantes.

L'hémoglobine n'est stable qu'à l'abri de l'oxygène; elle ne

peut donc être utilisée en pharmacologie ; mise en présence de l'air, elle fixe de l'oxygène et se transforme en oxyhémoglobine, qui est parfaitement stable à la pression ordinaire.

L'oxyhémoglobine, également soluble dans l'eau, donne des solutions d'un beau rouge; elle est insoluble dans l'alcool. Sa solution aqueuse est caractérisée par deux bandes principales d'absorption, entre D et E du spectre : l'une plus petite, plus près de D ; l'autre plus étendue, voisine de E. Quand la concentration de la solution d'oxyhémoglobine dépasse 37 pour 1 000, la région violette, indigo et la moitié du bleu du spectre sont absorbées.

Pour préparer l'oxyhémoglobine pure et cristallisée, on peut employer diverses méthodes. Voici celle de Schulz :

Ce savant abandonne au repos, à température basse, le sang auquel il ajoute 1,5 pour 1.000 d'oxalate d'ammoniaque. Une purée de globules tombe au fond du liquide. Elle est séparée et on la dissout dans le double de son volume d'eau. Cette solution, refroidie à 0°, est additionnée de son volume d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque également refroidie à 0°. Les stromas, le fibrinogène et la globuline sont précipités. Le filtrat, abandonné à la température ordinaire, laisse cristalliser l'oxyhémoglobine pure. Pour la priver de ses eaux-mères, il suffit de la dissoudre dans l'eau et de recommencer une seconde fois la même opération, puis de l'essorer et de la sécher dans un vide partiel et sec.

Voici maintenant le procédé indiqué par Arthus : on sépare les hématies par le repos ou la centrifugation, on les lave avec une solution de chlorure de sodium ou de sulfate de soude à 1 °/₀, et on les laque par addition d'un peu d'eau et d'un peu d'éther. A la solution d'oxyhémoglobine ainsi obtenue et refroidie à 0°, on ajoute 1/4 d'alcool refroidi également à 0° et on abaisse la température du mélange à —8° ou —10°. Au bout de peu de temps, les cristaux d'oxyhémoglobine se déposent.

L'oxyhémoglobine ainsi obtenue est identique à celle qui imprègne les hématies, puisque, si, comme l'a indiqué Hüfner, l'on examine au microscope et comparativement, une solution convenable d'oxyhémoglobine pure et un vaisseau sanguin d'une membrane mince (de la patte de la grenouille, du mésentère du lapin, de l'oreille de la chauve-souris) sur un animal vivant, on constate que la double bande d'absorption donnée par le vaisseau coïncide absolument avec celle que donne la solution.

Les caractères de l'oxyhémoglobine sont les suivants :

Ses cristaux sont dichroïques et bi-réfringents.

Ils renferment de 5 à 9 °/₀ d'eau de cristallisation ; desséchés dans le vide à 0°, ils se conservent bien ; mais en présence d'un peu d'eau, à la température ordinaire, ils se décomposent rapidement.

Les solutions d'oxyhémoglobine sont d'un beau rouge dans l'eau froide ; elles peuvent supporter une température de 70° pendant quelques instants, mais si cette température est maintenue plus longtemps, ou dépassée, l'oxyhémoglobine se dédouble en albumine et hématine, avec formation de *méthémoglobine*.

L'alcool, le chlorure de sodium et le carbonate de potasse en poudre précipitent l'oxyhémoglobine ; elle est dissoute par les alcalis très dilués ; cette solution est plus stable que celle obtenue avec l'eau pure, elle se conserve longtemps à 15° et l'alcool ne la précipite pas facilement.

L'oxyhémoglobine a une réaction faiblement acide ; elle donne avec l'ammoniaque diluée une solution rouge groseille qui ne s'altère que lentement (Würtz).

Les alcalis forts et les acides la dédoublent ; c'est ce qui arrive dans les préparations à base de vins naturels, ou d'élixirs, toujours acides, quand on ne les neutralise pas soigneusement par le phosphate de soude ou mieux par la lessive de soude pure, coupée d'eau et ajoutée sans excès à la préparation (Byla).

A l'air libre, l'oxyhémoglobine se transforme partiellement et lentement en méthémoglobine.

Comme avec la caséine, la peptone, etc., l'iode se combine en proportion variable, directement et sous l'influence de la chaleur (40°), avec l'oxyhémoglobine, pour donner l'*iodhémoglobine*, ou *hémoiodine*, qui se présente sous la forme d'une poudre d'un rouge-brun, soluble dans les acides acétique, phosphorique et dans les alcalis, mais insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther (Byla).

Enfin, les cristaux d'oxyhémoglobine décomposent l'eau oxygénée et font virer au bleu la teinture de gaïac.

D'autre part, l'oxyhémoglobine jouit simultanément de propriétés cristalloïdes, puisqu'elle cristallise, et colloïdes, puisqu'elle n'est pas dialysable et est, en partie, retenue par la bougie des filtres.

L'oxyhémoglobine se rencontre dans le sang de tous les

vertébrés; mais elle n'est pas toujours la même, puisque les oxyhémoglobines des différents sangs ne cristallisent pas avec la même facilité, ni surtout sous la même forme; qu'elles ne contiennent pas la même proportion d'eau, ni de fer, et, qu'enfin, elles n'ont pas le même coefficient de solubilité. Néanmoins, il faut bien reconnaître que les différences en question sont très faibles, attendu que toutes les oxyhémoglobines se dédoublent exactement en albumine et hématine, et qu'elles ont un spectre d'absorption rigoureusement identique.

On dose généralement la matière colorante du sang à l'état d'oxyhémoglobine, en employant, soit des procédés colorimétriques, soit des procédés spectrophotométriques, soit la méthode de dissociation par l'action du vide à 100°, soit, enfin, la méthode du dosage du fer, — tous procédés sur lesquels nous n'avons pas à insister ici. Rappelons cependant, à titre de renseignement, que la quantité d'oxygène absorbée par une solution hémoglobinique augmente rapidement, jusqu'à ce que la tension de l'oxygène ait atteint 60 millimètres environ, et qu'elle ne s'accroît au delà que très faiblement; de plus, l'oxyhémoglobine, qui ne se dissocie pas à 0°, se dissocie à la température ordinaire de 15 à 20°, et à la température physiologique de 37°.

Dérivés de l'hémoglobine. — Il existe un autre dérivé oxydé de l'hémoglobine : la *méthémoglobine*, qui se forme sous l'action des agents oxydants, comme le permanganate de potasse ; réciproquement, cette substance se réduit sous l'influence des agents réducteurs en donnant de l'hémoglobine. Ce dérivé n'est pas dissociable et il ne peut se produire par l'action directe de l'oxygène atmosphérique. Lorsqu'il existe dans les préparations pharmaceutiques, il est donc toujours le résultat d'une manipulation défectueuse. La méthémoglobine est facilement décelable, en ce qu'elle présente trois bandes d'absorption dans le spectre, deux entre E et D, la troisième entre D et C, et plus près de D.

Nous n'avons pas à nous occuper ici de divers autres dérivés de l'hémoglobine, autrement que pour les signaler au passage, comme l'*hémoglobine oxycarbonée* et l'*hémoglobine oxyazotée*; mais, parmi les autres dérivés de ce corps, nous devons encore décrire avec détail l'*hématine*, qui en est la substance ferrugineuse, fondamentale.

L'hématine, tout à fait insoluble dans l'eau pure, est soluble dans l'eau alcalinisée, insoluble dans l'alcool et l'éther, mais

soluble dans ces mêmes véhicules acidifiés ; en solution alcaline, elle donne une bande d'absorption en D ; en solution acide, quatre bandes d'absorption, dont celle entre C et D est seule nette.

L'hématine traitée par l'acide chlorhydrique donne de l'*hémine*, dont la formule est $C^{32}H^{32}Az^{4}FeO^{4}HCl$, ou chlorhydrate d'hématine ; elle se présente en tablettes d'un bleu-noir, rhomboédriques (cristaux de Teichmann), solubles dans les alcalis caustiques étendus. Si l'on traite l'hémine par HCl fumant, ou par l'acide sulfurique concentré, on obtient l'*hématoporphyrine*, substance colorante non ferrugineuse, le fer ayant été fixé par l'acide. Sa formule est $C^{32}H^{96}Az^{4}O^{6}$; elle est isomère — mais non identique — à la bilirubine. Rappelons enfin que l'hémoglobine, à l'abri de l'air, donne, non de l'hématine, mais de l'*hémochromogène*, qui n'est pas de l'hématine réduite.

Jollmann a préconisé l'hématine en nature aux lieu et place de l'hémoglobine. La préparation contient 0,7 °/₀ de fer en combinaison organique, car elle ne donne pas la réaction du bleu de Prusse avec le ferrocyanure de potassium. Ce produit noir, granuleux, non hygroscopique, sans odeur et presque sans saveur, peut être mélangé à du sucre ou à du chocolat et se prescrire à la dose de 1 gr. *pro die*.

Des divers produits que nous venons d'examiner, on ne peut guère s'intéresser, au point de vue pharmacologique, qu'à deux formes de l'hémoglobine à peu près seules utilisées : une préparation sèche, désignée quelquefois sous le nom d' « hémoglobine cristallisée », mais qui n'est en réalité que de l'hémoglobine sous forme de paillettes (on l'administre en cachets), et une préparation fluide, généralement employée à la confection de médicaments liquides. Ces deux sortes de produits demandent toutefois à être connues et différenciées sous le rapport de la qualité.

Caractères de pureté de l'hémoglobine. — L'hémoglobine doit être une oxyhémoglobine cristallisée obtenue industriellement en partant du sang recueilli aseptiquement et traité immédiatement.

Il existe dans le commerce un certain nombre de préparations désignées sous le nom d'hémoglobines et qui ne sont, en réalité, que du sang desséché ou des solutions contenant l'hémoglobine associée à des albumines du sérum ou du stroma. Une oxyhémoglobine pure doit répondre aux essais suivants :

Lorsqu'on dissout 20 centigr. d'oxyhémoglobine pulvérisée

dans 25 cm^3 d'eau distillée, dans un tube à essai, et qu'on y ajoute 40 à 50 gouttes d'acide azotique officinal, on obtient, par suite du dédoublement de la molécule :

1° Un précipité floconneux léger, constitué par une matière albuminoïde et par de l'hématine qui doit fournir son spectre caractéristique; 2° une colonne de liquide incolore, transparent, de 0,07 à 0,08 ctm. de hauteur.

Si l'hémoglobine est impure ou additionnée de matière gommeuse, elle donnera dans les mêmes conditions une liqueur trouble dans sa masse, couleur café au lait, sans séparation immédiate et tranchée.

L'intensité de coloration d'une hémoglobine vraie, de bonne tenue, étant constante, on peut plus simplement noter la valeur des échantillons en opérant comparativement, avec des solutions très étendues (5 centigr. pour 25 cm^3 d'eau distillée), et on les examine par transparence ou à l'hémochromomètre de Malassez.

Pour différencier les hémoglobines cristallisées et la poudre de sang en paillettes, on ajoute à 10 centigr. du produit 5 cm^3 d'eau distillée, puis 5 cm^3 d'éther à 65°, on agite le mélange à deux ou trois reprises. Dans ces conditions, le sang desséché fournira une sorte d'émulsion à peu près complète, tandis qu'avec la solution d'oxyhémoglobine, on obtiendra une séparation rapide des liquides.

On ajoute souvent aux hémoglobines en paillettes ou liquides une certaine quantité d'alcali libre pour en augmenter la solubilité. Pour déceler la présence de la soude, il suffira de précipiter une solution par de l'alcool neutre éthérisé et de toucher au tournesol la liqueur filtrée et concentrée.

Les hémoglobines liquides se vérifient rapidement d'une manière analogue : on prend 1 cm^3 du liquide, on ajoute 5 cm^3 d'eau distillée et 5 cm^3 d'éther à 65° et on agite vivement pendant quelques secondes; si le produit est pur, le mélange se sépare en deux parties, le volume d'éther ne change pas et la surface de séparation se recouvre seulement d'une mince couche de corpuscules rosés.

Dans le cas contraire, le mélange se divisera en deux ou trois couches : une, inférieure, renfermant une dissolution de globules; une, supérieure, d'éther qui a diminué de volume et une intermédiaire, d'épaisseur variable, renfermant avec le stroma du globule les diverses impuretés. Dans certains cas, l'émulsion peut être complète et on peut retourner le tube sans que le mélange se répande.

Les hémoglobines liquides qui présentent des reflets ou une teinte violacée doivent être rejetées d'office : c'est l'indice d'un commencement d'altération.

Physiologie. — L'oxyhémoglobine représente, comme nous l'avons dit, le noyau respiratoire du globule rouge. La richesse en hémoglobine de ce dernier est exactement proportionnelle à sa valeur respiratoire et l'oxygénation des différents territoires de l'économie et, par conséquent, les combustions organiques qui s'y passent sont d'autant plus intenses et d'autant plus complètes, que le globule rouge est plus riche en hémoglobine.

Toute modification du sang a une répercussion immédiate sur la santé générale, qu'elle provienne d'une diminution du nombre des hématies ou d'un appauvrissement de ces hématies en hémoglobine.

D'autre part, tous les états pathologiques peuvent produire une hypoglobulie, provoquer une diminution de la valeur globulaire des hématies restantes et déterminer rapidement une anémie.

C'est ainsi qu'en dehors des maladies du sang proprement dites : anémie pernicieuse progressive, chlorose, leucémie, les hémorragies répétées, le paludisme chronique, les maladies infectieuses fébriles, la tuberculose, le cancer, les ictères, la grossesse elle-même sont toujours accompagnés d'hypoglobulie et d'une déperdition d'hémoglobine.

La régénération des hématies s'opère par suite du fonctionnement normal des organes hématopoïétiques. Il faut, comme l'a dit Hayem, que la moelle osseuse fasse les frais de la réparation du sang, sinon cette anémie accidentelle peut devenir grave, pernicieuse ou mortelle; mais, d'autre part, il faut fournir à l'organisme les éléments de cette reconstitution et lui apporter en quantité suffisante les albuminoïdes et les éléments minéraux nécessaires à la reconstitution du globule rouge et de son pigment respiratoire.

Parmi ces éléments minéraux, c'est le fer qui est le plus important, et la médication martiale a été de tous temps utilisée, avec plus ou moins de succès, pour stimuler les organes hématopoïétiques et régénérer les globules dans les anémies de toute nature.

Pharmacodynamie de l'hémoglobine. — On a discuté à l'infini, sans se mettre d'accord, sur la valeur thérapeutique des

différents ferrugineux utilisés jusqu'ici; tour à tour, on a préconisé les ferrugineux à acides minéraux, à acides organiques, les combinaisons complexes à métal dissimulé, les substances ferrugineuses retirées du foie, de la rate, les complexes ferrugineux des végétaux, et, malgré cette surabondance de médicaments, les praticiens, malgré les théories, emploient toujours avec succès l'oxyhémoglobine.

On a prétendu que l'hémoglobine ayant subi l'action des sucs digestifs de l'estomac et de l'intestin était transformée et non absorbée.

Comme l'ont démontré des expériences récentes de Socin et d'Abderhalden, des rats nourris de lait additionné d'hémoglobine, puis sacrifiés, présentent dans l'épaisseur de leur muqueuse duodénale des granulations ferrugineuses, qui montrent nettement l'absorption du fer de l'hémoglobine par cette voie.

Quant à son utilisation, elle est prouvée par les résultats cliniques, bien que nous n'en ayons point encore élucidé le mécanisme. Carnot, lui-même, dans son récent *Traité d'opothérapie*, le reconnaît lorsqu'il dit :

« Les résultats cliniques paraissent même jusqu'à un certain point en contradiction avec les objections théoriques que nous venons de formuler (p. 92). »

Les pharmacodynamistes ont été en quelque sorte obnubilés par l'idée d'établir dans quelle forme le fer doit être apporté à l'organisme pour que la régénération du sang soit plus active, mais, comme le dit Abderhalden : « C'est d'une façon trop exclusive que l'étude de la production du pigment sanguin a été bornée à ce côté de la question, à savoir l'apport du fer. On a trop oublié, qu'au point de vue chimique, la construction de l'autre partie de la molécule de l'oxyhémoglobine, la globine, nous apparaît comme un phénomène bien plus complexe que la simple entrée du fer ou du noyau ferrugineux dans la molécule. »

Il faut non seulement donner du fer à l'organisme, mais lui fournir aussi le moyen de reconstituer cette globine en partant de ses éléments dissociés par les sucs digestifs. C'est probablement pour cette raison que, malgré sa faible teneur apparente en fer, l'oxyhémoglobine donne des résultats thérapeutiques supérieurs à ceux des autres ferrugineux. Elle favorise en même temps la formation de la globine.

Ce fait vient encore à l'appui de la théorie de Al. Robin, qui

veut que les médicaments soient d'autant plus actifs qu'ils sont plus près de l'état sous lequel ils se trouvent dans l'économie.

Les recherches récentes sur la constitution des albuminoïdes et leur spécificité tendent à éclairer ce point de pharmacodynamie, et il serait possible que les échecs de la médication martiale dans certains cas proviennent non pas de la non-absorption et de la non-utilisation du fer alimentaire ou médicamenteux ingéré, mais de l'impossibilité où se trouve l'organisme de reconstituer de la globine, sur laquelle il doit se fixer. En d'autres termes, pour faire de l'oxyhémoglobine, il faut non seulement pouvoir constituer avec du fer le noyau de l'hémopyrrol, de l'hématine, mais aussi fabriquer de la globine.

Les expériences d'Abderhalden et de Samuely sur la reconstitution des albumines spécifiques au moyen de leurs produits d'hydrolyse dans le foie ou dans la muqueuse intestinale elle-même, nous permettent d'envisager la possibilité de la reconstitution de la globine aux dépens de ses constituants dans les mêmes conditions, et ce fait, joint aux résultats thérapeutiques obtenus, motive nettement la supériorité de l'oxyhémoglobine sur les autres préparations ferrugineuses.

Emploi thérapeutique. — L'action thérapeutique de l'hémoglobine fut tout d'abord étudiée en France par Dujardin-Beaumetz, à l'hôpital Cochin, et les résultats qu'il présenta à la Société de Thérapeutique firent beaucoup pour la diffusion de son emploi. Grancher, Jules Simon, Peter, Campardon, Constantin Paul, Huchard l'utilisèrent avec succès. De même à l'étranger, un grand nombre de thérapeutes la substituèrent aux autres ferrugineux employés jusqu'ici.

Nous ne pouvons mieux rendre compte de son action thérapeutique qu'en rapportant les conclusions d'un important travail de P. Castellino :

« L'absorption de l'hémoglobine s'effectue toujours rapidement.

« Elle est bien tolérée, même par des sujets atteints de troubles de l'appareil digestif, et ne provoque jamais de phénomènes d'intolérance, tels que vomissements, météorisme, constipation, pression à la région épigastrique, gastralgie, pyrosis, etc.

« Son action favorable sur la reconstitution du sang se marque par l'augmentation du nombre des globules rouges, de leur résistance, de leur poids spécifique, de leur pouvoir colo-

rant, de leur diamètre et de leur forme qui se rapprochent davantage de la normale.

« Sous l'influence de l'hémoglobine, l'état général s'améliore à son tour, témoin le relèvement de l'appétit, la régularisation des règles, la nutrition plus active, l'augmentation du poids du corps, la force dynamométrique accrue, la sécrétion de l'urée augmentée, la disparition de quelques phénomènes subjectifs de l'anémie (éréthisme, dysphagie, gastralgie, palpitations).

« L'hémoglobine est-elle supprimée avant le retour à l'état physiologique, son action n'est que passagère et disparaît bientôt.

« Dans les cas d'anémie secondaire (cancer, leucémie), on échoue souvent avec l'hémoglobine, ou tout au moins on n'obtient qu'un résultat transitoire.

« Pour obtenir des résultats certains, il suffit d'une dose quotidienne de 20 centigr. d'hémoglobine.

« Ce qui distingue surtout l'hémoglobine de toutes les autres préparations ferrugineuses, c'est la rapidité de son action.

« L'hémoglobine est surtout indiquée dans tous les cas d'anémie avec troubles digestifs sérieux et dans la convalescence des maladies fébriles et des affections chroniques. »

Les indications thérapeutiques principales de l'emploi de l'hémoglobine sont : les anémies post-hémorragiques, les métrorragies, les anémies infectieuses, la chlorose, la tuberculose, surtout au début, les formes chroniques du paludisme, surtout à la suite des accès pernicieux, si fortement déglobulisants. On la prescrit également avec avantage dans le purpura et les ictères.

Il convient également de se rappeler que l'hémoglobine sera fort utile pendant les derniers mois de la grossesse, lorsque le fœtus fixe dans son foie les réserves de fer qu'il utilisera pendant les premiers mois de son existence (Krüger).

Par suite de l'augmentation des combustions intra-organiques qu'elle détermine, elle améliore souvent les états morbides où les échanges sont ralentis : le lymphatisme, la scrofule, la neurasthénie, les états dépressifs des psychoses et des névroses, en activant la nutrition générale et favorisant l'élimination des déchets.

Préparations. Mode d'emploi. — Il faut absolument exclure des usages thérapeutiques les hémoglobines commerciales en paillettes, produits d'ordinaire bruns, altérés ou souillés par

la présence d'albumines qui en empêchent la conservation. Il faut employer exclusivement l'hémoglobine cristallisée; on la prescrit en cachets, ou sous forme de saccharolé et de pilules.

Cachets d'hémoglobine.

Oxyhémoglobine pulvérisée	5 gr.

A diviser en 10 cachets. — Deux cachets par jour aux repas.

Cachets d'hémoglobine phosphatée.

Oxyhémoglobine pulvérisée	5 gr.
Glycérophosphate de chaux neutre.	5 gr.

Diviser en 10 cachets de 1 gramme. — Un cachet au moment des repas.

Saccharolé d'hémoglobine.

Oxyhémoglobine	5 gr.
Sucre	10 gr.

Pour un mélange intime, ajouter :

Eau distillée	Q. S.

de manière à obtenir une masse semi-fluide à incorporer à :

Sucre semoule	85 gr.

On dessèche au bain-marie ou à l'étuve vers 40°.

Pilules d'hémoglobine.

Oxyhémoglobine pulvérisée	5 gr.
Glycérophosphate de chaux neutre.	5 gr.
Miel blanc	Q. S.

Mêlez. — Pour une masse à diviser en 50 pilules toluisées. — A prendre 6 pilules par jour en trois fois.

Le sirop d'hémoglobine constitue la seule forme pharmaceutique liquide vraiment recommandable.

SIROP D'HÉMOGLOBINE.

Sirop de vanille.	80 gr.
Glycérine neutre	10 gr.
Hémocristalline.	10 gr.

Mêlez. — Deux à quatre cuillerées à bouche par jour.

SIROP D'HÉMOGLOBINE PHOSPHATÉ.

Sirop de vanille	75 gr.
Glycérine neutre	10 gr.
Glycérophosphate de soude à 50 %	5 gr.
Hémocristalline.	10 gr.

Mêlez.

Il s'emploie, suivant les indications du médecin, pour les adultes, à la dose de deux cuillerées à soupe, matin et soir, à prendre avant les repas, dans un quart de verre d'eau froide ou mieux d'eau de Seltz.

Chaque cuillerée à soupe représente exactement 1 gr. d'oxy-hémoglobine Byla cristallisable.

Pour les enfants et les jeunes filles, une cuillerée à soupe matin et soir constitue une dose suffisante.

Les vins d'hémoglobine n'existent pas en réalité, en raison de la précipitation immédiate de l'hémoglobine dans les milieux tanniques les plus faibles. Lorsqu'on veut utiliser cette forme pharmaceutique pour l'administration de ce médicament, il faut donc fabriquer un vin artificiel sans tannin, ou pour mieux dire un élixir léger faible en alcool. On peut employer la formule suivante qui donne de bons résultats :

ELIXIR D'HÉMOGLOBINE DIT VIN D'HÉMOGLOBINE.

Sirop simple	20 gr.
Glycérine neutre	20 gr.
Alcool de cacao vanillé	15 gr.
Eau distillée	35 gr.
Hémocristalline.	10 gr.

Ajouter les substances dans l'ordre indiqué et mélanger soigneusement avant l'addition de l'hémocristalline.

VIII. — NUCLÉINES, ACIDES NUCLÉINIQUES ET NUCLÉINATE DE SOUDE

Les noyaux des cellules sont constitués de protéides désignées sous le nom de nucléoalbumines.

Ce sont des substances qui sont composées par la réunion d'albuminoïdes diverses, généralement de globulines, et de substances phosphorées désignées sous le nom de nucléines.

Les nucléines sont des corps insolubles, qui se gonflent dans l'eau à la façon de l'amidon, peu solubles dans les solutions salines neutres, dans les solutions alcalines étendues. Les solutions neutres sont un peu visqueuses et ne coagulent pas à chaud.

Lorsqu'on soumet des nucléoalbumines à l'action du suc gastrique ou de la pepsine chlorhydrique, les nucléoalbumines se dissocient. Il se forme d'une part des dérivés de la digestion pepsique des albumines, et, d'autre part, il se dépose un précipité phosphoré formé de nucléines.

Les nucléines se trouvent dans le pus, le jaune d'œuf, la laitance de poisson, le lait, le cerveau, les globules du sang, la levure, diverses glandes.

Préparation. — On prépare les nucléines avec des jaunes d'œufs ou des laitances de poisson.

On épuise les jaunes d'œufs à l'éther, puis à l'alcool bouillant, et on les traite par l'acide chlorhydrique froid à 8/1.000 jusqu'à ce que la liqueur filtrée ne précipite plus par le ferrocyanure acétique. On enlève ainsi la vitelline et, dans le cas de la laitance, les protamines.

Le résidu broyé est repris par l'acide chlorhydrique dilué à 4 °/₀₀, puis traité par la soude faible et froide en très léger excès.

On jette sur un filtre; à mesure que la liqueur passe claire, on l'additionne d'un volume égal d'alcool et d'un peu d'acide chlorhydrique. La nucléine se dépose.

On peut également utiliser la caséine brute obtenue par coagulation du lait.

Elle est tout d'abord broyée avec de l'éther pour la débarrasser de ses corps gras, puis digérée par pepsine chlorhy-

drique acide (4 °/₀₀) à 40°. Le résidu insoluble de cette digestion est lavé à l'eau chaude et dissous dans une solution de carbonate de soude à 1 °/₀, filtré et précipité par l'acide chlorhydrique faible.

La nucléine est ensuite lavée à l'eau alcoolisée, à l'alcool et à l'éther.

Le procédé le plus pratique est celui qui consiste à extraire les nucléines de la levure.

La levure de bière est délayée dans l'eau, lavée deux et trois fois par décantation, puis mise en contact avec de l'acide chlorhydrique à 4 °/₀₀.

Quelques instants après, on ajoute un petit excès de soude. On filtre rapidement sur papier, et le liquide est recueilli dans de l'acide chlorhydrique étendu. Il se forme instantanément un précipité, qui se dépose et qu'on lave par décantation; on le délaye à nouveau dans l'acide chlorhydrique étendu; on le jette sur filtre et on le lave à l'eau et à l'alcool bouillant; enfin, on le dessèche dans le vide.

La nucléine de levure contient en moyenne 6,2 °/₀ de phosphore.

Les nucléines sont des substances amorphes, blanches, légèrement solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, même étendu, à chaud, ainsi que dans les acides faibles.

Elles présentent une réaction franchement acide et décomposent les carbonates. Elles se dissolvent facilement dans les carbonate, phosphate et acétate de soude, et encore plus facilement dans les alcalis et l'ammoniaque qu'elles saturent.

Traitées par des acides concentrés, elles se décomposent en acide métaphosphorique et en différentes bases xanthiques, telles que l'adénine, la xanthine, la guanine, etc.

Chauffées avec des alcalis ou des acides moyennement concentrés, elles se décomposent en acide nucléinique et en dérivés albuminoïdiques.

En traitant une dissolution alcaline de nucléines par l'acide acétique, on obtient un précipité abondant d'albumine, on filtre rapidement sur papier, on précipite le liquide qui passe et qui contient en dissolution l'acide nucléinique, par l'acide chlorhydrique et de l'alcool.

Les acides nucléiniques sont des corps amorphes, blancs, fortement acides, insolubles dans l'eau. Ils sont insolubles dans l'alcool et l'éther, solubles dans les alcalis étendus et dans l'ammoniaque. Ils précipitent les solutions des matières albu-

minoïdes et des albumoses en donnant des combinaisons analogues aux nucléines (ALTMANN). Ils ne donnent ni la réaction du biuret, ni celle de Millon.

Les acides nucléiniques contiennent plus de phosphore que les nucléines correspondantes. Ainsi, celui de levure de bière contient 9,44 °/₀ de phosphore. On lui attribue la formule $C^{30}H^{52}Az^{9}P^{3}O^{17}$.

Lorsqu'on chauffe l'acide nucléinique avec de l'acide sulfurique étendu, on obtient de l'acide phosphorique et des bases xanthiques.

Propriétés physiologiques. — BRIEGER a attribué aux acides nucléiniques une propriété antitoxique vis-à-vis des différents microorganismes ; et KOSSEL est allé jusqu'à soutenir que le pouvoir antibactérien des leucocytes doit être mis sur le compte de l'acide nucléinique qui s'y trouve.

GOTO, PAUL et HIS ont montré que l'acide nucléinique dissout l'acide urique. Aussi a-t-on eu l'idée d'utiliser cette substance contre la goutte.

D'une manière générale, les nucléines et les acides nucléiniques ont la propriété, introduits dans l'organisme, de provoquer un afflux considérable de leucocytes à l'endroit même de l'injection, et, de plus, de déterminer une hyperleucocytose générale importante.

Lorsqu'on injecte à un animal des doses variant de 1 centigr. à 1 gr., on n'observe pas d'accidents, mais le nombre des leucocytes circulant dans le sang peut augmenter de 7 à 30.000. Ce stade d'hyperleucocytose est toujours précédé d'un stade de leucopénie.

LŒVI a constaté que l'acide nucléinique s'accumule dans le sang et dans le foie et n'est pas éliminé par le rein, et HERING a indiqué que l'absorption d'acide nucléinique permettait une accumulation d'azote et de phosphates dans l'organisme.

POUCHET et CHEVALIER ont montré que l'acide nucléinique active la circulation par action tonique s'exerçant à la fois sur les accélérateurs et les modérateurs du cœur.

Applications thérapeutiques. — On a employé l'acide nucléinique et les nucléinates comme excitants des défenses de l'organisme dans l'érysipèle, la pneumonie, la tuberculose pulmonaire, la fièvre typhoïde, la paralysie générale, la démence précoce et d'autres troubles mentaux.

Dans l'*érysipèle* et la *pneumonie*, CHANTEMESSE a utilisé des injections de nucléinate de soude avec succès. Il prétend que les résultats sont aussi favorables que ceux donnés par l'argent colloïdal.

Dans la *fièvre typhoïde*, CHANTEMESSE a également montré que l'hyperleucocytose nucléinique provoque une augmentation de résistance de l'organisme défaillant, surtout lorsqu'il y a leucopénie. Il a observé, à la suite d'injections de nucléinate de soude, que le nombre des globules rouges augmente considérablement, parfois du double. Cet accroissement continue pendant quarante-huit heures et persiste ensuite pendant quatre ou cinq jours.

L'injection de nucléinate de soude est suivie assez souvent d'une réaction générale, qui débute par un frisson, puis survient une élévation de température qui peut atteindre 41°. L'injection provoque aussi une légère réaction locale, une tuméfaction diffuse, avec rougeur et douleur, qui durent deux ou trois jours.

L'indice opsonique est augmenté; il peut passer de 1,60, après l'injection, à 2 1/2 vingt-quatre heures après.

Dans les *maladies mentales*, FISCHER, de Prague, a observé sur des paralytiques généraux, que le nucléinate de soude, en injections sous-cutanées à la dose de 50 centigr., tous les deux ou quatre jours, détermine des améliorations encourageantes.

Des résultats de même ordre ont été obtenus par DONATH, de Budapest, mais en employant des doses quadruples de celles de FISCHER. Chaque malade a reçu de trois à dix-huit injections et la quantité totale de nucléinate atteignait de 3 à 15 gr.

Sur 21 paralytiques généraux traités, 10 ont été améliorés au point de gagner leur vie comme auparavant, 5 purent regagner leur domicile; chez 6, il n'y eut aucun résultat.

JEAN LÉPINE, de Lyon, a employé le nucléinate de soude chez un grand nombre de déments : il n'a obtenu aucun résultat favorable.

Posologie. Mode d'administration. — Les nucléines ne sont solubles que dans les milieux alcalins et, à côté des préparations sèches, on ne peut guère utiliser que la solution ou le sirop. On leur associe quelquefois les arsenicaux; nous réduirons nos indications à des formules très simples.

Solution pour ampoules injectables.

Nucléine pure.	0 gr. 25
Glycérophosphate de soude 50 °/₀.	1 gr. 75
Eau distillée.	8 gr.

Dissoudre la nucléine dans le glycérophosphate alcalin; ajouter l'eau distillée et tyndalliser. — Pour ampoules de 1 cm^3 chacune.

Pilules de nucléine.

Nucléine pure.	1 gr.
Excipient	Q. S.

pour diviser en vingt pilules vernies. — Une à quatre pilules par jour.

Saccharolé de nucléine.

Nucléine pure.	0 gr. 50
Glycérophosphate de soude 50 °/₀.	5 gr.

Mélanger pour dissolution et ajouter à :

Sucre semoule.	94 gr. 50

Dessécher à 50°. — Une cuillerée à café renferme 0 gr. 025 de nucléine et 0 gr. 25 de glycérophosphate. — Deux à quatre cuillerées à café par jour.

Sirop de nucléine.

Nucléine pure	0 gr. 50
Glycérophosphate de soude 50 °/₀.	2 gr. 50
Sirop simple	87 gr.

Ajoutez :

Alcoolat de Garus	10 gr.

Chaque cuillerée à soupe renferme 0 gr. 10 de nucléine et 0 gr. 50 de glycérophosphate de soude. — Une à deux cuillerées à soupe par jour pour les adultes, et une à deux cuillerées à café pour les enfants.

On peut utiliser dans les mêmes conditions, et en employant les mêmes formules, le *nucléinate de soude* que l'on prépare d'une façon courante.

Acide thyminique.

L'acide thyminique est un des produits de désintégration des acides nucléiniques vrais.

Si on fait bouillir pendant plusieurs heures à la pression atmosphérique une solution d'acide nucléinique dans de l'acide sulfurique moyennement étendu, on brise la molécule et on obtient une série de produits de dédoublement constituant trois groupes :

a) Des bases xanthiques : guanine, adénine, xanthine, hypoxanthine ;

b) Des bases pyrimidiques : la cytosine, l'uracyle, la thymine ;

c) Des dérives hydrocarbonés : l'acide formique, l'acide lévulique, puis également de l'ammoniaque et de l'acide phosphorique.

Lorsque l'hydrolyse n'est pas poussée à fond, on n'obtient pas la libération complète des bases pyrimidiques et le dédoublement de l'acide nucléinique donne, à côté des bases xanthiques, un hydrate de carbone et une partie seulement de l'acide phosphorique susceptible d'être fourni par la molécule ; le reste du phosphore est encore combiné avec les bases pyrimidiques sous forme de composés acides qui constituent les corps connus sous le nom d'acide thymonucléinique, d'acide thyminique, d'acide plasmique, suivant le corps dont on est parti.

Préparation. — KOSSEL et NEUMANN préparent l'acide thyminique de la façon suivante :

On chauffe au bain-marie 500 cm³ d'eau dans un récipient en verre. Lorsqu'on atteint 100°, on ajoute 10 gr. d'acide nucléinique, en prenant la précaution que des parcelles de cette substance ne restent pas adhérentes aux parois du vase. On chauffe ensuite encore pendant une dizaine de minutes en agitant ; puis on jette le liquide trouble sur un filtre à plis, et on essaie le liquide filtré en traitant un échantillon dans un tube à réactif avec une goutte d'acide chlorhydrique. On ne doit pas, dans ces conditions, obtenir un précipité d'acide nucléinique. Si ce précipité se produit, il faut chauffer encore pendant quelques minutes au bain-marie.

Pour savoir si on n'a pas chauffé trop longtemps, on met un peu du liquide dans un tube à réactif et on ajoute de l'eau de baryte en excès. On ne doit pas, dans ces conditions, obtenir

un précipité de phosphate de baryte, ce qui indiquerait qu'on a chauffé trop longtemps et qu'on a détruit une partie de l'acide thyminique en mettant de l'acide phosphorique en liberté.

Lorsque les deux épreuves sont favorables, on ajoute au liquide refroidi de l'eau de baryte saturée froide, jusqu'à réaction légèrement alcaline, et on laisse le tout au repos jusqu'au lendemain. Le liquide se trouble légèrement et lentement et laisse déposer de la guanine, èt naturellement du carbonate de baryte.

La solution, séparée du précipité par filtration, est versée dans 2 volumes d'alcool. On voit se produire un trouble blanchâtre, laiteux. On ajoute alors quelques gouttes d'une solution aqueuse de chlorure de baryum, et on laisse jusqu'au lendemain, de manière à ce que l'adénine et la cytosine, qui se sont produites pendant le chauffage au bain-marie, passent complètement dans l'alcool, tandis que le thyminate de baryte se précipite. On décante et on lave le précipité dans le vase même, avec de l'alcool; ensuite on dissout dans environ 200 cm^3 d'eau.

La solution est jetée dans trois fois son volume d'alcool, et on ajoute alors au besoin un peu de chlorure de baryum pour provoquer à nouveau une séparation complète du précipité. On répète ces opérations de purification jusqu'à ce qu'on obtienne un précipité pur, blanc et pulvérulent.

Les analyses de Kossel et Neumann ont donné, pour l'acide thyminique, la formule suivante : $C^{16}H^{26}Az^3P^2O^{12}$.

Il existe un autre produit intermédiaire entre l'acide nucléinique et l'acide thyminique : c'est l'acide nucléothyminique. Il se prépare en dissolvant de l'acide nucléinique dans vingt fois son volume d'eau distillée à 60°, en agitant fréquemment. La dissolution doit être faite aussi rapidement que possible, puis filtrée après refroidissement complet, et versée dans trois fois son volume d'alcool, auquel on ajoute 15 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré par litre. On obtient ainsi un précipité blanc qui est lavé sur un filtre à l'alcool froid jusqu'à ce que le liquide filtré ne soit plus acide.

Cet acide est facilement soluble dans l'eau, mais diffère de l'acide thyminique parce qu'il contient encore dans sa molécule des bases aloxuriques.

Emploi thérapeutique. — Minkowski le premier a administré l'acide thyminique à des malades, espérant ainsi main-

tenir l'acide urique et les bases xanthiques en solution et empêcher les dépôts uratiques.

On a dosé, chez des goutteux soumis à un régime alimentaire fixe, l'acide urique qu'ils éliminaient; on les a soumis ensuite à un traitement à l'acide thyminique, et on a remarqué que l'acide urique éliminé était constamment augmenté. L'augmentation variait de 25 à 50 °/₀, et quelquefois même elle a de beaucoup dépassé ces chiffres.

D'autres auteurs : Goto, Walker, Hall, Schmoll ont confirmé les résultats de Minkowski.

Breton a constaté aussi l'augmentation de l'élimination de l'acide urique et la disparition d'un tophus chez un goutteux. Wolffberg a observé une amélioration dans un cas de rhumatisme déformant généralisé, et il a obtenu la guérison d'une ophtalmie goutteuse.

On administre l'acide thyminique en cachets ou en comprimés à la dose de 0 gr. 25 trois fois par jour. On peut sans aucun inconvénient porter cette dose à 1 gr. 25 et même à 1 gr. 50, suivant l'intensité de la crise goutteuse.

IX. — SYNTONINES

La *syntonine*, ou *acidalbumine*, ou encore *parapeptone*, a été découverte par Bouchardat.

La syntonine proprement dite, qui dérive de la myoglobuline, ou globuline du muscle, est le résultat de la première phase de dislocation d'une molécule albuminoïde sous l'influence de la pepsine en milieu chlorhydrique. De toutes les acidalbumines, — car il en existe un grand nombre, qui diffèrent les unes des autres suivant l'albuminoïde employé et les procédés mis en œuvre, — c'est la syntonine qui a servi de principale base à l'étude de ces corps et qui en est aussi la plus connue.

Elle se présente sous forme de lamelles d'aspect gélatineux, de couleur grisâtre, à réaction légèrement acide, insolubles dans l'eau pure et l'eau salée, ainsi que dans le phosphate de soude à 20 °/₀ (ce qui distingue la syntonine du muscle de celle de la fibrine et aussi des alcali-albumines solubles à la faveur de ce sel); la syntonine est soluble dans les alcalis très étendus et dans l'acide chlorhydrique au millième, mais elle s'insolubilise

si on la porte à l'ébullition. Elle est également insoluble dans le chlorhydrate d'ammoniaque, qui la précipite de ses dissolutions. Si on traite ce mélange par l'acide acétique à neutralisation exacte, la syntonine primitive se reproduit aussitôt (Danilewski).

La solution sodique précipite à chaud par le sulfate de magnésie et par les acides, même par l'acide carbonique.

La syntonine est dépourvue d'action catalytique.

On la prépare avec du muscle de bœuf soigneusement dégraissé, haché et lavé à froid jusqu'à ce qu'il soit devenu très blanc. On traite la matière par l'acide chlorhydrique fumant à 1,5 ‰; après une heure ou deux, on sépare par filtration et on neutralise la liqueur avec du phosphate de soude en solution.

Il se forme un abondant précipité blanc, que l'on recueille par décantation. On lave largement à l'eau pure et froide. On essore et on étale la masse sur plaques de verre en étuve ventilée. Les paillettes se détachent très aisément, mais elles ont revêtu une teinte grise plus ou moins foncée; plus habituellement, on pulvérise ces paillettes pour l'usage.

La syntonine constituerait un aliment très facilement digestible. La richesse en principes peptogènes de cette substance en fait un agent nutritif très intéressant, parce qu'il agit comme excitant des fonctions digestives et sous un faible volume.

La syntonine mérite de tenir une bonne place entre la peptone et la poudre de viande, car non seulement sa puissance nutritive est très élevée, mais elle est dépourvue de toute toxicité et on doit, en raison de sa grande facilité de conservation, la considérer comme un des meilleurs organoleptiques que nous possédions.

On y recourra très utilement dans tous les cas de suralimentation, contre les diathèses organiques, le ralentissement de la nutrition, le diabète, et principalement encore contre certaines maladies de l'estomac, surtout s'il y a simplement hypochlorhydrie sans hypopepsie.

X. — PEPTONES ET ALBUMOSES

Comme nous l'avons indiqué, en parlant de la pepsine et de la pancréatine, les albumoses ou protéoses, et les peptones, résultent de la dislocation progressive par hydratation de la molécule albuminoïde. Nous ne nous étendrons donc pas sur ce sujet. Rappelons seulement que chaque type d'albuminoïde donne une peptone spéciale, comme il donne une syntonine particulière; c'est ainsi qu'on a une albumine-peptone, une fibrine-peptone, une caséine-peptone, une myosine-peptone, etc.

Au point de vue chimique, le mot peptone, comme le fait remarquer JAVILLIER, a perdu le sens qu'il possédait il y a encore quelques années, et il n'a plus d'intérêt que pour désigner les *peptones médicinales*.

Préparation. — Le Codex de 1908 définit les peptones médicinales : un mélange de composés solubles obtenus par l'action de la pancréatine ou de la pepsine sur les matières albuminoïdes. Il ne formule aucun mode de préparation, mais le supplément du Codex de 1895 donnait le mode opératoire suivant pour la préparation des peptones pepsiques :

Viande de bœuf dégraissée	1.000 gr.
Eau distillée	5.000 gr.
Pepsine extractive dissolvant 50 fois son poids de fibrine.	20 gr.
Acide chlorhydrique officinal	50 gr.
Bicarbonate de soude	Q. S.

Coupez la viande en petits morceaux et mélangez avec de l'eau dans laquelle vous avez préalablement délayé la pepsine ; ajoutez la quantité d'acide chlorhydrique prescrite et faites digérer pendant six à huit heures à une température constante de 50°, en agitant fréquemment.

L'opération sera terminée lorsque 10 cm³ de liquide filtré et refroidi ne se troubleront plus par l'addition de 30 gouttes d'acide azotique officinal.

Filtrez, saturez exactement par le bicarbonate de soude, puis évaporez à siccité.

Cette technique est celle proposée par PETIT en 1881. Un kg. de viande de bœuf fournit, en moyenne, 250 gr. de peptone sèche.

Elle se présente sous forme d'un produit solide, spongieux ou granulé suivant le mode de préparation employé, de couleur blanc-jaunâtre, d'odeur particulière, de saveur légèrement amère et salée.

Cette peptone renferme une forte quantité de chlorure de sodium, ce qui peut gêner pour l'incorporer à un vin ou à un élixir. Pour cette raison, Petit avait proposé de substituer l'acide tartrique à l'acide chlorhydrique.

Lorsqu'on sature par le bicarbonate de soude, il se fait un précipité de crème de tartre que l'on sépare facilement par décantation lorsque l'évaporation est à moitié réalisée. Cette peptone est légèrement différente de la précédente, car l'hydrolyse avec l'acide tartrique est beaucoup plus lente à s'effectuer, et la désintégration de l'albumine est plus profonde. Comme l'a montré Denœyer, elle renferme une plus forte proportion d'acides aminés.

Les peptones pancréatiques s'obtiennent dans des conditions analogues aux précédentes : la pepsine est remplacée par de la pancreatine et l'acide par du carbonate de soude pour obtenir un milieu alcalin.

Dans l'industrie, on prépare également des *peptones papaïniques* dont nous avons parlé à propos de la papaïne. On fabrique aussi des peptones par action de la vapeur d'eau surchauffée sur de la viande ou sur des matières albuminoïdes diverses, en particulier sur des gélatines. Ces produits ne sont point officinaux, mais ils sont souvent demandés pour la fabrication de dérivés utilisés en thérapeutique.

Dans ces dernières années, Al. Robin a insisté sur l'utilité des gélatines pour l'alimentation des tuberculeux et, à la suite de ses travaux, on a employé pour ces malades de grandes quantités de peptones de gélatine obtenues, soit par digestion pepsique, soit par l'action de la vapeur surchauffée sous pression.

On peut opérer ainsi : on prend 1 kg. de gélatine blanche qu'on met en contact avec 8 litres d'eau froide pendant une nuit; on jette l'eau et on renouvelle deux fois. Après avoir jeté la troisième eau, la gélatine, qui a gonflé considérablement, est chauffée au bain-marie et représente alors une solution, qui est étendue de manière à faire 15 litres.

On ajoute environ 245 cm³ d'acide chlorhydrique à 25 °/₀, de manière que la concentration en HCl soit environ à 4 °/₀. La solution est amenée ensuite à la température de 37° environ, et on lui ajoute 5 gr. de pepsine pure Byla et 10 à 15 gr. de

toluol. On met le tout dans un appareil à digérer qui est muni d'un agitateur mû électriquement.

La digestion doit être faite en vase clos et, au bout de cinq jours, on ajoute à nouveau 5 gr. de pepsine.

Dès que le liquide digéré ne bleuit plus ou presque plus le papier de Congo, ce qui arrive généralement en troisième journée, il faut ajouter de la solution chlorhydrique à 2 °/₀, de manière à maintenir la quantité d'acide chlorhydrique totale à 3 °/₀. Généralement, on est obligé de répéter cette addition jusqu'au huitième jour ; mais, cette fois, on n'en ajoute qu'en quantité suffisante pour que la concentration totale en acide ne soit plus que de 2 °/₀. Douze jours après, on est obligé d'ajouter à nouveau de l'acide chlorhydrique, de manière à avoir une concentration de 1 °/₀.

Différenciation des peptones. — Etant donné ce que nous avons dit de l'action de la pepsine et de la trypsine sur les albuminoïdes, il est inutile de revenir sur les phénomènes qui se passent pendant la préparation des peptones chlorhydriques et pancréatiques.

Nous savons que celles-ci sont constituées par des mélanges d'albumoses et de peptones proprement dites. Nous savons également qu'elles diffèrent entre elles, que la trypsine a provoqué une décomposition plus profonde des albumines, et qu'elle a détaché dès le début de son action des acides aminés comme la tyrosine. C'est grâce à ces différences de constitution que l'on peut différencier les peptones pepsiques et pancréatiques.

Bechamp, le premier, a indiqué que, lorsque les matières protéiques sont digérées par le pancréas, leur pouvoir rotatoire baisse davantage que lorsqu'elles sont digérées par le suc gastrique. Harlay a repris cette observation, et il a montré que si l'on compare des digestions pepsiques et pancréatiques de fibrine faites dans les mêmes conditions, à des températures comprises entre 45° et 50°, on constate qu'au moment où les liquides cessent de se troubler par l'acide azotique, le rapport des rotations pepsiques aux rotations pancréatiques est de 1,36 à 1,38. Malheureusement, les chiffres ne peuvent être fixés d'une façon absolue parce qu'ils dépendent de la chair musculaire employée et du moment où a été arrêtée la digestion. Comme indication générale, Harlay admet que les peptones pepsiques médicinales possèdent un pouvoir rotatoire oscillant autour de — 50°, et les peptones pancréatiques un pouvoir rotatoire voisin de — 40° ou inférieur.

Harlay a proposé, pour caractériser les peptones pancréatiques, la recherche de la tyrosine par la tyrosinase. La tyrosine, en effet, ne se rencontre que dans les peptones pancréatiques.

Une solution de peptone neutralisée est additionnée de quelques gouttes de macération glycérinée de russule riche en tyrosinase; si on observe une teinte rouge passant, au bout de quelques heures, au vert olive, couleur qui vire au rouge par l'ammoniaque et redevient verte par l'acide chlorhydrique, on a affaire à une peptone pepsique; si, au contraire, on obtient une coloration rouge, puis brun-noir, que l'ammoniaque ne modifie pas, on a affaire à une peptone pancréatique.

Une solution de peptones pancréatiques fortement concentrée, puis évaporée, fournit toujours des cristaux de leucine et de tyrosine facilement reconnaissables au microscope.

Le Codex de 1908 recommande, pour la différenciation des peptones, l'emploi de l'eau de brome, qui fournit, avec les peptones pepsiques, un précipité jaune, tandis qu'avec les peptones pancréatiques elle donne une coloration rouge violacé, passant au brun par un excès de réactif.

Javillier et Guérithault ont fait l'étude critique de ces diverses méthodes, et proposé d'appliquer à la diagnose des peptones médicinales d'origine pepsique et pancréatique la méthode de dosage des acides aminés due à Sörensen. Dans les peptones pepsiques analysées, ils ont trouvé de 0,91 à 2,13 °/₀ d'azote aminé; dans les peptones pancréatiques, de 2,45 à 7,66 °/₀. En déterminant, d'autre part, la proportion d'azote aminé pour 100 d'azote total, ils ont trouvé un chiffre toujours inférieur à 20 dans le cas des peptones pepsiques, toujours supérieur à 20 dans le cas des peptones pancréatiques, si bien qu'il y a là une méthode de diagnose particulièrement nette.

Propriétés. — Les peptones faites en liqueurs acides, c'est-à-dire les peptones pepsiques, se ressemblent entre elles; leur pouvoir rotatoire varie peu de l'une à l'autre; cependant il est plus élevé pour la peptone de la caséine que pour celles provenant de la fibrine ou de l'albumine.

Toutes sont lévogyres. Le pouvoir rotatoire de la peptone de l'albumine ou de la fibrine est représenté, d'après Bœhl, par le chiffre $14,08 - 0,493q$, dans lequel q représente la quantité d'eau de dissolution.

Les peptones dialysent en partie; elles sont excessivement solubles dans l'eau, mais elles précipitent par l'alcool absolu

et se dissolvent à froid même dans l'alcool à 70°. C'est même ce dernier moyen qui permet de distinguer les peptones des gélatines; car la gélatine précipite par l'alcool à 70°, et se comporte à l'égard de toutes les autres réactions exactement comme une peptone.

Desséchées, les peptones se présentent sous forme de masses amorphes, blanches, hygroscopiques, sans odeur, de saveur légèrement amère. Elles se déshydratent et fondent à 200° en s'altérant.

Les solutions de peptones sont légèrement acides, chassent l'acide carbonique des carbonates de chaux ou de baryte, et donnent ainsi des peptonates très solubles.

Elles se dissolvent dans l'acide acétique cristallisable.

Elles ne donnent pas la réaction du biuret, ou du moins un biuret modifié; c'est-à-dire que, lorsqu'on prend leurs solutions et qu'on ajoute de la lessive de soude, puis du sulfate de cuivre très étendu, on n'obtient pas la coloration violette, mais une coloration d'un beau rose, qui est désignée sous le nom de réaction de Pietrowsky.

Les acides forts, y compris l'acide nitrique, ne les précipitent pas, même si on ajoute des sels neutres alcalins; seul l'acide métaphosphorique les précipite et le précipité se redissout dans un excès d'acide.

Le nitrate d'argent ammoniacal les colore peu à peu en rouge-brun. Le tanin et l'acide picrique les précipitent.

Les acides phosphotungstique et phosphomolybdique et l'iodure de potassium ioduré les précipitent en milieu légèrement acide.

Les peptones sont précipitées aussi par le sous-acétate de plomb, surtout ammoniacal, l'iodomercurate de potassium, l'iodure de potassium iodé, les sels d'argent, le chlorure mercurique.

Pour les doser, on peut se servir d'azotate mercurique neutre, surtout s'il y a un peu de chlorure qui les précipite et les sépare complètement.

Les peptones de trypsine ou peptones pancréatiques sont solubles dans l'alcool à 75°; elles peuvent s'unir aux acides et aux alcalis.

Leurs réactions sont identiques, ou presque, à celles des peptones de pepsine; de même leur composition et leurs combinaisons avec le chlorure de calcium. Le réactif de Millon donne une belle coloration rouge.

Essai. — L'analyse d'une peptone est une opération fort délicate. L'essai actuel du Codex vise seulement l'épreuve de la chaleur et de l'acide nitrique et la différenciation des peptones pepsiques et pancréatiques. Il ne vise pas la détermination de la matière première employée pour la préparation.

Une pepsine mal préparée peut renfermer des produits incomplètement peptonisés ou au contraire une proportion trop élevée de produits ultimes de décomposition. Elle peut également être fraudée par addition de gélatine, de dextrine, d'amidon, de matières minérales, de matières sucrées.

La gélatine peut être décelée dans la solution de peptone en l'additionnant de sulfate de magnésie, qui précipite la gélatine en flocons blancs visqueux.

Une solution de peptone ainsi falsifiée se prend en gelée par concentration.

La recherche de la dextrine se fait par addition d'iode dans une solution de peptone au 1/10. On obtient une coloration rouge violacé s'il y a de la dextrine.

L'amidon est facilement décelé par l'incomplète solubilité de la peptone et l'examen microscopique caractérise la fraude.

Hugounenq a signalé la falsification des peptones par la lactose, qu'il décèle par la réduction de la liqueur de Fehling et la formation de la galactosazone.

Certains auteurs ont proposé des méthodes d'analyse des peptones qui permettraient d'apprécier leur valeur nutritive. Ce sont là des prétentions injustifiéees et les physiologistes eux-mêmes sont encore incapables de nous renseigner sur ce sujet. Tout ce que l'on peut dire, c'est que les produits ultimes de l'hydrolyse des protéiques sont parfaitement capables d'être assimilés et utilisés par l'organisme; mais il est impossible de savoir quels sont les peptides qui sont le plus facilement employés pour la reconstitution des albumines tissulaires. Il faut donc s'en tenir à la vérification de la bonne fabrication d'une peptone, mais il est inutile d'essayer de se rendre compte de sa constitution intime par des précipitations fractionnées fort délicates et souvent illusoires.

Emploi thérapeutique. — Les peptones sont utilisées très heureusement en raison de leur pouvoir nutritif pour l'alimentation des malades, aussi bien par la voie buccale que par la voie rectale. Zuntz, Pollitzer ont montré que les albumoses et

les peptones pures nourrissent à poids égal comme les produits dont elles proviennent.

Elles possèdent plusieurs indications formelles, dont les principales sont : les troubles digestifs, quand les sécrétions glandulaires de l'estomac et du pancréas sont ralenties ou supprimées, et lorsqu'il est nécessaire de mettre des organes au repos, comme dans les gastrites, par exemple; en second lieu, les maladies où il est nécessaire de suralimenter le patient, comme la tuberculose, la cachexie cancéreuse (exception faite pour le cancer de l'estomac, dans lequel les peptones sont bien rarement tolérées), et enfin, chez les convalescents, les enfants en croissance et les vieillards.

On a accusé les peptones de certains inconvénients, notamment d'avoir une saveur amère et répugnante, de renfermer des substances toxiques, qui apparaissent au terme du dédoublement fermentatif des albuminoïdes, et aussi de provoquer divers troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée. Il faut reconnaître que ces inconvénients sont pour la plupart parfaitement réels, mais imputables surtout à la facile altérabilité des peptones et à la présence des matières extractives ou encore des produits d'altération qu'elles peuvent renfermer. Les peptones, bien sèches et sans odeur, ne déterminent jamais d'accidents chez les malades les plus susceptibles. Abderhalden et Rona dans leurs expériences ont montré que les produits d'hydrolyse profonde des albumines sont parfaitement utilisables par l'organisme et peuvent reconstituer à eux seuls les albumines propres de l'individu qui les ingère.

Néanmoins, les peptones, si bien préparées qu'elles soient, et même à cause de cela, auront toujours des désavantages évidents, fragilité et absence de minéralisation, ou tout au moins insuffisance de minéralisation. Aussi, tend-on aujourd'hui, dans les préparations spécialisées, aussi bien que dans les formules magistrales, à leur préférer les albumoses de digestion papaïnique ou préparées à la vapeur sous pression qui n'ont ni goût ni odeur marqués et qui renferment du soufre, élément peut-être aussi indispensable que la chaux ou la magnésie, puisqu'il entre dans le complexus des matières plastiques vivantes.

Sortes commerciales et posologie. — Il n'y a que peu de chose à dire sur la peptone spongieuse; elle peut se présenter à l'état de masses volumineuses et légères, ou encore en glomé-

rules irréguliers et jaunâtres, sous forme de poudre de faible densité. Rarement on l'utilise sous la forme de paillettes. Le fait le plus intéressant à retenir est de ne s'approvisionner de cette substance qu'en flacons, ou boîtes, de contenance réduite, que l'on conservera en un lieu très sec.

On présente également les peptones à l'état liquide, principalement pour le service courant de l'officine. La solution glycérique au quart est d'un usage fort suivi, mais elle offre un inconvénient : c'est que, pour rendre actif un litre de vin par exemple, il en faudra mettre 200 gr. (50 gr. de peptone extractive). L'agrément de la préparation en souffrira; le mélange pourra même n'être pas toléré par un estomac déjà malade ou seulement fatigué.

On doit, en conséquence, remplacer une préparation aussi étendue par une autre plus concentrée, et préparer tout au moins les vins, ou sirops, au moyen d'une peptone fluide très concentrée, telle que la *peptone fluide* à 50 °/₀.

Les peptones peuvent s'administrer jusqu'à la dose de 50 gr. par jour chez l'adulte; chez l'enfant, suivant l'âge et le poids, en général, de 0 gr. 50 à 0 gr. 75 par kilogramme; les albumoses se prescriront par 25 à 35 gr. chez l'adulte et 5 à 15 gr. chez l'enfant, suivant l'âge et la tolérance du sujet.

Pour l'obtention des différentes préparations de peptones on a actuellement de plus en plus tendance à utiliser les peptones de gélatine. Ces peptones offrent, en effet, un grand nombre d'avantages. Elles sont plus riches en azote assimilable que les peptones de fibrine, 16 °/₀, au lieu de 14 °/₀; elles sont plus pauvres en sels, moins sapides, plus blanches et beaucoup mieux tolérées par les malades. Enfin, elles sont moins hygroscopiques, par conséquent de meilleure conservation et peuvent être utilisées avec plus de sécurité. Les résultats thérapeutiques obtenus avec ces peptones de gélatine montrent leur supériorité sur les peptones de fibrine, chez les uricémiques, en particulier; elles sont remarquablement tolérées et augmentent le coefficient d'utilisation azotée.

Les préparations galéniques à base de peptone se réduisent à des formes simples : sirop, vin ou élixir, et n'offrent rien de particulier. Nous signalerons cependant les formules maltées, phosphatées, etc.

Pour préparer le vin, donner la préférence au malaga, ou bien décolorer au maximum les autres vins de liqueur.

Sirop de peptone (Petit).

Eau	15 gr.
Peptone sèche	5 gr.
Sucre	30 gr.
Teinture d'écorce d'orange amère	5 gr.

Mêlez.

Sirop de peptone.

Peptone fluide 50 °/₀	15 gr.
Glycérine pure	10 gr.
Sirop d'écorce d'orange douce	75 gr.

Mêlez. — Dose : 2 à 4 cuillerées à soupe par jour aux repas

Sirop de peptone phosphaté.

Peptone fluide 50 °/₀	15 gr.
Glycérophosphate acide de chaux	2 gr.
Sirop de sucre	83 gr.

Mêlez. — A prendre par 2 à 4 cuillerées à soupe par jour.

Vin de peptone.

Grenache	75 gr.
Glycérine pure	10 gr.
Peptone fluide 50 °/₀	15 gr.

Mêlez et filtrez après quelques jours de contact.
Un verre à bordeaux deux fois par jour.

Vin de peptone (Codex).

Peptone sèche	5 gr.
Vin de Malaga	95 gr.

Dissoudre à froid. — Filtrer.

VIN DE PEPTONE PHOSPHATÉ.

Malaga	88 gr.
Peptone fluide 50 °/₀	10 gr.
Glycérophosphate acide de chaux	2 gr.

Mêlez. — Un demi-verre à bordeaux deux fois par jour.

ÉLIXIR DE PEPTONE.

Peptone extractive fluide 50 °/₀	15 gr.
Eau distillée	10 gr.
Sirop de sucre	30 gr.
Glycérine	6 gr.
Alcool à 90°	10 gr.
Muscat	30 gr.

Mêlez. — Un verre à bordeaux aux repas.

ÉLIXIR DE PEPTONE PHOSPHATÉ.

Peptone fluide 50 °/₀	15 gr.
Glycérophosphate de soude 50 °/₀	2 gr.
Sirop de sucre	19 gr.
Eau distillée	40 gr.
Alcoolat de Garus	24 gr.
Vanilline	0 gr. 02

Deux à quatre verres à liqueur par jour.

On a également fort souvent prescrit les lavements nutritifs de peptone :

Jaune d'œuf	n° 1.
Lait	200 gr.
Peptone sèche	15 gr.
Laudanum de Sydenham	VIII gouttes.

Faire précéder la prise de ce lavement d'un grand lavement évacuant.

Peptones iodées.

En ce qui concerne les peptones iodées, nous n'aurions pas grand'chose à ajouter à ce que nous avons dit à propos des albumines iodées, si une thèse récente de M. PÉPIN n'avait attiré l'attention des médecins sur ces produits.

Cet auteur a étudié très soigneusement par les méthodes physiques et chimiques, un certain nombre de peptones iodées préparées en partant de matières premières différentes et différemment traitées, et il a pu constater, ce que nous disions à propos des albumines iodées, qu'elles présentaient des différences remarquables. Une grande partie de l'iode qu'elles renferment, la totalité même, dans un cas, se trouve à l'état d'acide iodhydrique.

La proportion d'iode substitué est très variable, mais peut aller jusqu'à 25 °/₀.

L'acide iodhydrique s'y trouve en présence de fonctions amines qui peuvent saturer une proportion d'acide variable avec chaque produit et, suivant le cas, il y a tantôt excès de bases, tantôt égalité, tantôt un tiers seulement de l'acide peut être saturé.

La quantité d'iode totale rencontré dans ces produits, varie entre 1 et 8 pour 100 cm^3 de liquide.

Les solutions de peptones iodées se prescrivent d'après les indications des fabricants, car la plupart de ces produits sont spécialisés par gouttes; on pourrait sans aucun inconvénient les employer à doses beaucoup plus fortes.

Elles sont d'ordinaire prescrites aux lieu et place des iodures lorsque ceux-ci sont mal tolérés ; par la quantité d'iodure d'ammonium et d'acides aminés qu'elles renferment, elles agissent comme les solutions diluées d'iodures et donnent de bons résultats thérapeutiques, surtout dans l'artério-sclérose et les affections lymphatiques à l'occasion desquelles il n'est point besoin de mettre en jeu de fortes quantités d'iode.

Peptonate de fer.

Nous pourrions répéter ce que nous avons dit à propos des albuminates de fer, et nous n'avons à ajouter ici que fort peu de chose.

Dieterich prépare le peptonate de fer de la manière suivante :

Il dissout 75 gr. d'albumine fraîche ou 10 gr. d'albumine desséchée dans 1.000 gr. d'eau. Il ajoute 18 gr. d'acide chlorhydrique à 25 °/₀, 50 centigr. de pepsine et abandonne à la digestion à la température de 40°, pendant douze heures. Après refroidissement, il neutralise la liqueur par de la soude, filtre,

et ajoute 120 gr. de solution d'oxychlorure ferrique, de la Pharmacopée germanique (fer dialysé contenant 35 °/₀ de fer).

Le mélange est ensuite neutralisé très exactement par une solution de soude diluée. Le précipité est décanté, égoutté sur un linge et évaporé dans une capsule de porcelaine, dans laquelle on ajoute aussi 1 gr. 5 d'acide chlorhydrique à 25 °/₀, jusqu'à consistance sirupeuse.

Ce sirop est mis sur des assiettes et desséché à une température de 20° à 30°. On obtient des lamelles rouge foncé, qui se dissolvent rapidement dans l'eau bouillante. Ces lamelles contiennent 25 °/₀ de fer.

Le commerce prépare trois espèces de peptonates de fer secs : une forme spongieuse, une forme granulée et une forme en paillettes.

Les formes sèches ont l'inconvénient d'être très hygroscopiques et s'altèrent très facilement.

Lorsqu'on veut se servir d'un peptonate pour une préparation à base d'alcool, afin d'éviter le trouble du mélange, il faut tout d'abord dissoudre le sel dans l'eau distillée, mélanger la solution au sirop et n'ajouter qu'en dernier lieu l'alcool et l'alcoolat aromatique.

La forme liquide est de beaucoup préférable.

Jaillet et Quilliart préparent le peptonate de fer liquide de la manière suivante :

Dissoudre 5 gr. de peptone sèche dans 50 gr. d'eau distillée ; ajouter 12 gr. de solution officinale de perchlorure de fer bien neutre. Il se forme un précipité qu'on redissout à l'aide de 5 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque dans 5 gr. d'eau distillée. Ajouter 75 gr. de glycérine, et compléter avec de l'eau jusqu'à 200 cm^3.

A notre avis, pour préparer des élixirs, des sirops ou vins au peptonate de fer, il faut avoir recours à des solutions plus concentrées afin de ménager le côté agréable de la préparation, soit qu'on utilise une solution dosée à 0,05 de sel par centimètre cube (0,04 de peptone et 0,01 de sesquioxyde de fer), soit encore, et mieux, qu'on utilise le peptonate de fer fluide concentré, dont 1 cm^3 est égal à 0 gr. 35 de sel (0,25 peptone et 0,10 Fe^2O^3).

Ce dernier produit, est obtenu en solution glycérique et concentré dans le vide jusqu'au degré désiré. C'est une préparation très stable, ne se troublant pas dans un liquide alcoolique neutre à 30° ; elle est donc très appropriée pour la confection des élixirs à base de peptonate de fer.

Voici les formules le plus souvent utilisées :

SIROP DE PEPTONATE DE FER.

Sirop simple	85 gr.
Glycérine pure	5 gr.
Peptonate de fer fluide *concentré*	5 gr.
Alcoolat de Garus	10 gr.

Mêlez. — Deux à quatre cuillerées à café par jour, dans l'aménorrhée.

ÉLIXIR DE PEPTONATE DE FER.

Eau distillée	40 gr.
Alcoolat de Garus	15 gr.
Sirop de sucre	40 gr.
Peptonate de fer fluide *concentré*	5 gr.

ÉLIXIR DE PEPTONATE DE FER.

Peptonate de fer fluide *concentré*	5 gr.
Sirop de sucre	20 gr.
Alcoolat de cacao	25 gr.
Eau distillée	50 gr.
Vanilline	0 gr. 02

Mêlez. — A prendre un verre à liqueur après le repas.

VIN DE PEPTONATE DE FER.

Peptonate de fer fluide *concentré*	5 gr.
Glycérine pure	10 gr.
Grenache	85 gr.

Par demi-verre à vin fin au dessert.

Peptonate de mercure.

C'est une substance qui se présente à l'état spongieux ou à l'état de poudre jaune clair, présentant une saveur métallique très prononcée, désagréable, et l'odeur de peptone; soluble dans l'eau et l'alcool faible.

On l'emploie en général en injections hypodermiques à la dose de 1 à 5 centigr. par jour en solution aqueuse.

PETIT le prépare en triturant dans un mortier 1 gr. de sublimé, 2 gr. de chlorure de sodium, 1 gr. de peptone sèche. On dissout dans la plus faible quantité possible d'eau et on dessèche dans le vide.

DELPECH mélange 9 gr. de peptone, 9 gr. de chlorure d'ammonium et 6 gr. de sublimé; et, pour le reste, fait comme PETIT.

Une autre méthode de préparation consiste, à précipiter une solution aqueuse de 5 gr. de peptone sirupeuse par 1 gr. de chlorure mercurique dans 20 gr. d'eau. Le précipité est recueilli, égoutté, dissous dans 30 gr. d'une solution à 6 °/₀ de sel marin et étendu d'eau jusqu'à 100 cm³.

Quel que soit le procédé employé, il est facile de voir qu'ils ne donnent tous que des produits d'adjonction, de véritables mélanges qui n'ont rien de commun avec des composés chimiques définis.

On emploie le peptonate de mercure presque uniquement en injections hypodermiques :

SOLUTION DE PEPTONATE DE MERCURE POUR INJECTIONS HYPODERMIQUES.

1° Peptonate de mercure.	0 gr. 50
Eau distillée	25 gr.
Glycérine pure.	5 gr.

Un centimètre cube représente 0,00416 de sublimé, soit 0,003 de mercure.

2° Peptonate de mercure	0 gr. 50
Eau distillée.	20 gr.
Glycérine pure.	5 gr.

Un centimètre cube représente 0,005 de sublimé, ou 0,0037 de mercure.

Le Codex de 1908 donne la formule d'un « soluté de peptonate de mercure » préparé par digestion chlorhydro-pepsique d'albumine d'œuf et mélange de la liqueur peptonisée neutralisée avec une solution de chlorure mercurique dans le chlorure de sodium. Un centimètre cube de ce soluté correspond à un centigramme de chlorure mercurique.

CHAPITRE II

LIPOIDES ET PHOSPHATIDES

En France, depuis fort peu de temps, la question des lipoïdes organiques a provoqué une importante série de travaux de la part de Desgrez, Phisalix, Levaditi, Gérard et Lemoine, Vincent, Terroine, Iscovesco, André Mayer, etc.

On désigne, depuis Overton, sous le nom de lipoïdes, des substances qu'on peut extraire des humeurs ou des parenchymes par les solvants des matières grasses, tels que l'éther, le chloroforme, le benzol, etc.

Ces corps présentent de grandes analogies avec les graisses et forment avec l'eau de pseudo-solutions colloïdales.

La lécithine a été le premier des lipoïdes étudiés. Fourcroy (1793), Vauquelin (1840), Couerbe, Frémy, se sont occupés de corps ressemblant aux graisses et contenant du phosphore.

C'est Gobley qui isola, le premier, la lécithine pure d'œuf dont l'étude fut poursuivie par Liebreich, Hoppe-Seyler, Diakonow, Strecker, Kossel et Freitag, Thudicum, Hammarsten, Koch, Cousin, et tant d'autres.

Overton, en 1900, en étudiant la perméabilité des couches bordantes des cellules à l'égard des colorants vitaux (matières capables de colorer la cellule même pendant qu'elle est vivante), démontrait, par des expériences précises, que ces colorants ne sont solubles, ni dans les huiles, ni dans les graisses, ou acides gras, mais, dans la lécithine, la cholestérine, le protagon, la cérébrine, etc., les lipoïdes en un mot, et qu'il fallait admettre que ces lipoïdes entrent pour une part importante dans la construction des zones cellulaires périphériques.

D'autre part, dès 1891, Puhl montrait que certaines propriétés des globules rouges tiennent à la cholestérine entrant dans leur constitution. Gryns, en étudiant le mécanisme de l'hémolyse, Hans Mayer et son élève Baum, celui de la narcose, sont arrivés aux mêmes conclusions.

Au commencement de ces études, les lipoïdes ne comprenaient donc que la lécithine et la cholestérine. Plus tard et peu à peu, on isola un plus grand nombre de substances rentrant dans cette classe.

C'est ainsi que Morgenroth a réussi à extraire du pancréas, des glandes surrénales, de la rate, de l'intestin, des lipoïdes hémolytiques.

Erlandsen a isolé des lipoïdes du muscle cardiaque et des muscles des extrémités.

Stern et Thierfelder ont entrepris une étude systématique des phosphatides du jaune d'œuf. Glikin, Otolski ont étudié ceux de la moelle osseuse.

Nathanson a soutenu que la membrane plasmatique doit être considérée comme une sorte de mosaïque dont une partie serait formée de cholestérine imperméable à l'eau, et l'autre par une substance protoplastique ayant les propriétés d'une membrane semi-perméable.

Les travaux de Kyes, Kyes et Sachs, Noguchi, etc., ont montré que les lipoïdes jouent un rôle capital dans l'action toxique des venins. Tallqvist a réussi à extraire du corps du botriocéphale un lipoïde hémolytique.

Bloch a montré que les matières fécales humaines contiennent des lipoïdes hémolytiques.

Nous avons appris que beaucoup d'antitoxines appartiennent aussi à la classe des lipoïdes. C'est ainsi que Dettre et Seyler, Cernovodeanu et Victor Henri ont montré que l'antitétanolysine est un lipoïde.

Deycke-Pacha et Reschad-Bey ont extrait de certains Streptotrix un lipoïde qui a des propriétés antitoxiques spéciales.

On a peut-être abusivement étendu la notion de lipoïdes en faisant rentrer dans cette classe de corps toutes les graisses neutres, les acides gras, les savons, les graisses phosphorées, la cholestérine, etc., qui se rencontrent dans l'économie.

Iscovesco propose de classer ces corps en quatre groupes chimiques : les graisses neutres, les acides gras, les savons, et les lipoïdes proprement dits.

Ces derniers seuls sont à considérer et doivent être à leur tour divisés en deux classes : les lipoïdes sans phosphore ou aphosphorés (exemple : cholestérine), et les lipoïdes contenant du phosphore ou phosphatides, qui eux-mêmes se divisent en plusieurs espèces, suivant qu'ils contiennent dans leur molécule un ou plusieurs atomes de phosphore pour un ou plusieurs atomes d'azote.

On connaît à l'heure actuelle surtout les manoamidomonophosphatides et les diamidomonophosphatides. Certains sont cependant beaucoup plus complexes et FRANKEL a isolé du jaune d'œuf des lipoïdes contenant 3 et 8 atomes d'azote pour un atome de phosphore.

Les recherches physiologiques d'un grand nombre d'expérimentateurs ont montré l'importance des lipoïdes soit comme agents toxiques ou activateurs de certains poisons soit, au contraire, comme agents de défense de l'organisme. C'est ainsi que certains lipoïdes sont doués de propriétés fortement hémolytiques. D'autres agissent comme activateurs des venins, comme l'ont montré KYES et SACHS. On a reconnu que les lipoïdes sont susceptibles d'activer les ferments tels que la pepsine, la trypsine (HEVOLETT).

CONRADI, ISCOVESCO, NOGUCHI ont montré d'autre part que les lipoïdes sont doués de propriétés bactéricides énergiques; en particulier, WASSERMAN et TAKAKI ont constaté que les lipoïdes du cerveau sont susceptibles de neutraliser la tétanolysine et de fixer en quelque sorte le poison tétanique. Enfin, on sait que les propriétés hémolytiques de certains poisons tels que les saponines sont considérablement amoindries ou même annihilées par l'action de certains lipoïdes du sang.

CARNOT, ISCOVESCO pensent que ce pouvoir antihémolytique appartient surtout à la cholestérine, qui se trouve normalement dans les globules et le sérum sanguin.

Toutes ces études ont conduit naturellement les médecins à se préoccuper de l'utilisation thérapeutique de quelques-uns de ces lipoïdes. Parmi ceux-ci, deux surtout jusqu'à ce jour ont trouvé des indications thérapeutiques importantes : ce sont la cholestérine et la lécithine, que nous allons étudier spécialement.

I. — CHOLESTÉRINE

La cholestérine est un lipoïde aphosphoré.

C'est à Chevreul que revient le mérite d'avoir, le premier, fait une étude chimique complète de la cholestérine.

Avant lui déjà cependant, Conradi avait signalé l'existence de cette substance dans les calculs biliaires. L'importance de la cholestérine avait échappé aux auteurs anciens en tant que substance entrant normalement dans la composition de presque tous les éléments cellulaires et les humeurs de l'organisme.

La cholestérine, considérée jadis comme une subtance purement excrémentielle, résultat du métabolisme cellulaire, n'avait attiré, en somme, l'attention des médecins que comme produit pathologique. Ce n'est qu'à partir du moment où les biologistes et les physiologistes s'en sont occupés, qu'on a commencé à entrevoir le rôle important joué par cette substance dans l'organisme normal.

Les derniers travaux : ceux de Ranson, de Pascucci, de Tallqvist, Morgenroth, Levaditi, Abderhalden, etc., à l'étranger, ceux de Phisalix, Carnot, Gérard et Lemoine, Vincent et Iscovesco, en France, ont montré le rôle important de la cholestérine au point de vue antitoxique et antihémolytique dans l'organisme normal.

Parmi ces auteurs, Morgenroth et Reicher ont étudié tout récemment en Allemagne le pouvoir antihémolytique de la cholestérine à l'égard du venin de cobra.

Iscovesco, en France, a étudié le pouvoir antihémolytique de cette substance chez l'homme à l'égard des sérums hémolysants et de toute une série de substances hémolytiques. Il a montré le rôle capital qu'elle peut jouer en tant que substance protectrice à l'égard des poisons cytolytiques.

La cholestérine est donc une substance particulièrement intéressante pour le médecin, non seulement au point de vue pathologique, mais surtout au point de vue physiologique et thérapeutique.

Distribution. — La cholestérine se rencontre normalement dans un grand nombre de tissus de l'économie, ainsi que dans beaucoup de graisses animales et végétales. Chevreul, Tiedmann et Gmelin ont signalé sa présence dans la bile ; Denis,

Boudet, Gmelin et Gugert l'ont trouvée dans le sang; Hoppe-Seyler, dans les globules rouges; Hurthle, dans le sérum sous forme d'éthers de cholestérine; Couerbe, Bibra, dans le cerveau; Mettenheimer, dans les nerfs; Marcet, dans la rate; Goblet, dans le sperme; Lecanu et Goblet, Lehmann, dans le jaune d'œuf; Schotten, dans la sueur et le vernix; Tiedemann et Gmelin, dans le contenu intestinal; Hoppe-Seyler, dans les excréments; Burchard, dans toutes les glandes, telles que le foie, les glandes surrénales, ainsi que dans les dépôts graisseux de l'organisme, c'est-à-dire la moelle osseuse, le tissu cellulaire sous-cutané, les amas graisseux du péritoine, etc. Ce dernier auteur l'a encore trouvée dans les cartilages et les muscles; il l'a signalée dans le muscle cardiaque, où Erlandsen ne l'avait pas trouvée.

On rencontre aussi la cholestérine dans des formations pathologiques telles que le pus, les loupes, les vieux exsudats, les kystes et les tumeurs. Les calculs biliaires contiennent jusqu'à 98,5 °/₀ de cholestérine; dans le cerveau, il se trouve surtout dans la substance blanche; d'après Baumstark, le cerveau desséché contient 10 °/₀₀ de cholestérine libre et 26 °/₀₀ de cholestérine combinée, tandis que la substance grise ne contient que 6 °/₀₀ de cholestérine libre, 17,5 °/₀₀ de cholestérine combinée.

Préparation. — Pour préparer la cholestérine, on peut se servir de calculs biliaires pulvérisés. La poudre est bouillie à plusieurs reprises avec de l'alcool. La solution alcoolique est filtrée à chaud et on laisse refroidir la liqueur filtrée. Il se forme un précipité de cholestérine cristallisée. On fait bouillir ensuite la cholestérine ainsi cristallisée et séparée avec une solution de potasse dans l'alcool, de manière à saponifier les impuretés grasses entraînées, et, après évaporation de l'alcool, on extrait la cholestérine du résidu au moyen de l'éther, qui ne dissout pas les savons; on filtre et on évapore l'éther, puis on purifie à nouveau la cholestérine au moyen de l'alcool-éther.

Pour extraire la cholestérine du cerveau, on traite d'abord toute la masse, desséchée et pulvérisée, au moyen de l'éther qui dissout la cholestérine et les autres graisses; ensuite on se sert de la méthode indiquée par Ritter, consistant à saponifier l'extrait éthéré au moyen d'une solution de soude dans l'alcool, puis à évaporer cette solution. On ajoute ensuite de l'eau et du

chlorure de sodium, on dessèche et on extrait à nouveau la masse pulvérisée au moyen de l'éther ; après évaporation de ce dernier, on dissout le résidu dans la plus petite quantité possible d'alcool chaud et on sépare la cholestérine, que l'on purifie par cristallisations successives dans l'alcool.

On utilise surtout maintenant des cervelles de bœuf ou de mouton; on les mélange avec du plâtre jusqu'à obtention d'une masse, qu'on laisse dessécher pendant plusieurs jours; au bout de ce temps, on procède à des extractions éthérées.

L'extrait éthéré contient déjà une quantité importante de cholestérine qu'il faut séparer des lécithines au moyen de l'acétone, et on obtient ainsi une deuxième portion extrêmement importante, très riche en cholestérine.

Si on traite la masse cérébrale directement par l'acétone, ainsi que cela a été proposé par Sigmund Frankel, on a un rendement total bien plus faible en cholestérine.

Nous avons constaté en outre, contrairement à l'opinion de ce dernier auteur, que l'extrait éthéré contient de la cholestérine combinée en dehors de la cholestérine libre, et que cette cholestérine combinée se trouve sous forme d'éthers d'acides gras supérieurs. On peut d'ailleurs la mettre en liberté si on saponifie par la potasse alcoolique. D'ailleurs, Baumstark avait déjà signalé avant nous la présence dans le cerveau d'éthers de cholestérine.

La quantité de cholestérine contenue dans le cerveau représente 10 °/₀ de la quantité totale des lipoïdes qu'il contient.

Propriétés et variétés. — Il existe différentes cholestérines. On admet en général que les différentes cholestérines extraites de l'organisme sont identiques ; cependant on peut extraire du *Vernix caseosa*, ainsi que Schulze l'a montré, un isomère qui est dextrogyre : c'est l'iso-cholestérine.

Thudicum a décrit sous le nom de *phénostérine* un corps analogue qu'il a trouvé dans le cerveau. Bang pense qu'il existe probablement dans cet organe encore d'autres isomères ; d'ailleurs, Thudicum a décrit six espèces de cholestérines différentes.

Gérard, Bondzynski et Hummik ont signalé dans les fèces humaines une *coprostérine*. D'après ces deux derniers auteurs, ce corps se forme dans l'intestin aux dépens de la cholestérine,

grâce aux bactéries de putréfaction. Muller a vérifié plus tard ce fait.

Dans le monde végétal, on trouve des *phytostérines* signalées déjà par Bénèke en 1862. Ces substances possèdent un point de fusion de 10° inférieur à celui de la cholestérine.

La cholestérine est insoluble ou presque pas soluble dans l'eau ; elle est peu soluble dans l'alcool ordinaire froid, et encore moins quand cet alcool contient du sel; elle est, au contraire, facilement soluble dans 5 à 9 parties d'alcool bouillant.

La cholestérine se dissout facilement dans 3,7 parties d'éther, 6,65 parties de chloroforme, dans l'acétone, l'éther de pétrole, le benzol, le sulfure de carbone, la térébenthine, dans les huiles volatiles et grasses, dans le taurocholate et le glycocholate de soude, etc. Cristallisée dans le chloroforme et l'éther anhydre, elle se présente sous forme d'aiguilles sans eau de cristallisation.

Dans l'alcool ordinaire, les cristaux se séparent avec une molécule d'eau de cristallisation sous forme de tables rhombiques; les cristaux perdent leur eau à la température de 100° ou dans le vide.

En solution éthérée, ils dévient la lumière polarisée à gauche, de 31°,12, en solution chloroformique de 36°,61.

Le poids spécifique de ces cristaux est de 1,146 ; leur point de fusion est 147°. On peut les distiller dans le vide sans qu'ils se décomposent et ils se subliment alors sous forme de tablettes très minces.

La cholestérine présente des réactions chimiques excessivement importantes qui permettent de la reconnaître :

Obermuller fait agir sur les cristaux de cholestérine un mélange de 5 parties d'acide sulfurique et de 1 partie d'eau. On voit aussitôt les cristaux prendre sur leurs bords une couleur rouge carmin vif, et ensuite violette. Cette réaction est extrêmement utile pour reconnaître la cholestérine au microscope.

Une autre réaction indiquée par Hammarsten consiste à employer d'abord la solution sulfurique étendue comme ci-dessus, puis à ajouter aussitôt un peu de solution iodée; on voit alors les cristaux devenir petit à petit violets, puis bleu-verdâtre, puis bleu franc.

Une réaction fort employée également est celle de Liebermann-Burchard. On dissout la cholestérine dans 2 cm³ de chloroforme et on ajoute 10 gouttes d'acide acétique anhydre, puis goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré. Le mélange prend

d'abord une belle couleur rouge, puis il devient bleu, et à la fin, si on n'a pas mis trop de cholestérine ou d'acide sulfurique, il devient vert.

Hammarsten ajoute que de la cholestérine sèche et pure, mise dans un tube à essai avec de l'acide propionique anhydre et chauffée doucement sur une flamme, fournit une masse qui, en se refroidissant, devient d'abord violette, puis successivement bleue, vert orange, rouge, carmin, enfin rouge cuivre.

La réaction de Schiff s'obtient de la façon suivante : dans une soucoupe en porcelaine, on met un peu de cholestérine en contact avec deux ou trois gouttes d'un mélange composé de 2 à 3 volumes d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique concentré et d'un volume d'une solution moyennement concentrée de perchlorure de fer ; on évapore doucement jusqu'à dessiccation complète sur une flamme : on observe d'abord une coloration rouge-violette, puis ensuite bleue-violette.

Si on évapore une petite quantité de cholestérine jusqu'à siccité, et qu'on ajoute une goutte d'acide azotique concentré, on obtient une tache jaune qui devient d'un rouge orange très accentué aussitôt qu'on ajoute de l'ammoniaque ou de la lessive de soude, mais cette réaction n'est pas caractéristique, d'après Hammarsten.

Tout récemment, Porges et Neubauer, en Allemagne, Iscovesco, en France, ont étudié les propriétés physico-chimiques de la cholestérine.

On peut obtenir des suspensions, soit en se servant de solutions acétoniques, qu'on fait entrer goutte à goutte dans de l'eau en évaporant au moyen d'un courant d'air l'acétone, comme l'ont pratiqué Porgès et Neubauer ; soit en se servant de solutions alcooliques ou éthérées, qu'on verse aussi avec beaucoup de précautions et en agitant dans de l'eau, ainsi que l'a pratiqué Iscovesco.

Malgré un nombre considérable d'analyses, on n'est pas encore définitivement fixé sur la formule définitive de la cholestérine. Jusqu'à ces derniers temps, deux formules ont été surtout proposées : $C^{27}H^{44}O$, et l'autre $C^{27}H^{46}O$.

Mauthner et Suida, Van Oordt, se basant sur de nombreuses analyses, donnent la préférence à la première de ces formules.

Bang fait cependant remarquer que beaucoup de chiffres donnés par Mauthner et Suida parlent plutôt en faveur de la deuxième de ces formules. Diels et Abderhalden admettent également la première formule.

On connaît des éthers de la cholestérine, l'éther oxyde $(C^{27}H^{43})^2O$, ainsi que l'éther cholestérylbenzylique. La cholestérine fournit avec beaucoup d'acides gras des éthers sels.

Parmi les éthers de la cholestérine, il faut citer les éthers d'acides gras supérieurs, tels que les oléates, palmitates, stéarinates de cholestérine. L'éther qu'on rencontre plus fréquemment est l'oléate ; le stéarate ne se trouve jamais, le palmitate se rencontre en fort petite quantité dans l'organisme.

Hurtle a trouvé dans le sérum sanguin de l'oléate et du palmitate de cholestérine.

L'éther oléique de la cholestérine est facilement soluble dans l'éther, le chloroforme, le benzol et l'acétone chaud ; dans l'alcool, il est plus difficilement soluble que dans la cholestérine ordinaire.

L'oléate de cholestérine, qui est insoluble dans l'eau, possède cependant la propriété de pouvoir en absorber des quantités importantes qu'il transforme en une substance un peu écumeuse, homogène, ressemblant un peu à une pommade et à la lanoline. L'oléate cristallise sous forme d'aiguilles longues et fines ayant un point de fusion variant de 41° à 45°. Il donne les réactions de la cholestérine, un peu modifiées toutefois. Ainsi, d'après Hurthle, la réaction d'Obermeyer ne réussit pas.

Importance et rôle physiologique de la cholestérine. — La cholestérine, dit Carnot, a des propriétés antitoxiques, antimicrobiennes et antihémolytiques.

On sait qu'il existe un grand nombre de substances hémolytiques qui possèdent, *in vitro*, la propriété de détruire les globules rouges du sang.

Toute une série de poisons n'agissent que de cette manière ; d'autres, en dehors de cette propriété hémolytique, possèdent d'autres propriétés toxiques.

Le venin de cobra contient ainsi deux espèces de poisons : une neurotoxine qui tue les animaux par accidents nerveux, et une hémolysine, qui ne peut agir qu'après s'être combinée dans l'organisme avec de la lécithine.

Parmi les substances hémolysantes, quelques-unes sont des substances chimiques telles que la saponine, l'agaricine, la ricine, etc.

Or Ramson a le premier démontré que si, à une solution de saponine, on ajoute *in vitro* de la cholestérine, cette solution

devient absolument inactive et perd toutes ses propriétés hémolytiques.

Ces recherches ont été confirmées de tous côtés par Noguchi, Hansmann, Abderhalden, Landsteiner, etc.

Phisalix a montré le premier sur l'animal vivant le pouvoir antitoxique de la cholestérine.

Kyes et Sachs ont ultérieurement annoncé que la cholestérine ajoutée *in vitro* à de la toxo-lécithine de cobra est capable de la neutraliser complètement, à condition toutefois que les doses de cholestérine ajoutées soient suffisantes par rapport aux doses de toxo-lécithine à neutraliser.

Mintz, à la suite de nouvelles expériences, est arrivé à démontrer que la cholestérine est parfaitement capable de détruire l'hémolysine du venin de serpent. Pour lui, le pouvoir neutralisant de la cholestérine existe, non seulement à l'égard de la toxo-lécithine hémolytique du venin, mais encore à l'égard de la pro-lécithine, c'est-à-dire du poison hémolytique, non encore activé.

Des recherches de même genre ont été faites par Tallqvist sur le botriocéphale. Cet auteur a montré que le corps du botriocéphale contient des lipoïdes fortement hémolytiques qui ne sont pas détruits par la chaleur. Il a pensé que ces lipoïdes jouent un rôle très important dans la production de l'anémie pernicieuse en général, et, en particulier, dans celle déterminée par le botriocéphale. Il a montré de plus que la cholestérine est capable de diminuer dans des proportions considérables la toxicité de ces lipoïdes hémolytiques.

Iscovesco, Noguchi et d'autres auteurs ont constaté que les savons, tels que les oléates de soude, d'ammoniaque, de potasse, possèdent un pouvoir hémolytique excessivement puissant. Iscovesco, par extraction des savons du sérum a pu obtenir avec un sérum aussi indifférent que celui de cheval, une hémolysine extrêmement puissante, thermo-stable, qui dissout indifféremment tous les globules rouges, quelle que soit leur provenance. Il a pu ainsi provoquer, *in vitro*, l'hémolyse totale de 2 cm^3 d'une purée globulaire avec deux gouttes de cette solution savonneuse.

Nous savions d'ailleurs, par toute une série de travaux tels que ceux de Korschun et Morgenroth, Levaditi, etc., que le sérum sanguin contient des hémolysines. Si le sérum contient des substances hémolytiques, on est en droit de se demander comment les globules rouges peuvent résister à ces hémoly-

sines circulant normalement à côté des globules; quel est, en d'autres termes, le mécanisme protecteur.

Iscovesco a montré qu'il existe dans les globules rouges du sang un lipoïde soluble dans l'éther, insoluble dans l'acétone, qui possède un pouvoir antihémolytique extrêmement puissant. Il a montré ensuite — de même que Foucaud — que la cholestérine exerce un pouvoir antihémolytique très puissant à l'égard des savons, et qu'il suffit d'ajouter à une solution de savon 1 °/₀ de cholestérine pour voir disparaître complètement son pouvoir hémolytique.

Noguchi, Eisler, Muller, ont étudié le pouvoir de la cholestérine dans le sérum sanguin à l'égard de la toxine tétanique, et ils ont montré qu'elle possède un pouvoir neutralisant.

On sait d'autre part, à la suite des travaux de Wassermann et Takaki, que le cerveau — qui est de tous les organes le plus riche en cholestérine — est celui qui possède également la faculté de neutraliser au maximum le poison tétanique.

La cholestérine est aussi capable, ainsi que l'a prouvé Belonowski, de supprimer le pouvoir hémolytique du venin des araignées (arachnolysine).

Gérard et Lemoine, de Lille, ont étudié le pouvoir antitoxique de la cholestérine sur les poisons tuberculeux. Ils ont pratiqué des injections sous-cutanées de cholestérine chez le cobaye tuberculeux et ils ont constaté, chez les animaux traités par la cholestérine, un arrêt dans l'évolution des lésions tuberculeuses.

Vincent a étudié l'action de la bile sur la tétanolysine et a montré que la bile a le pouvoir de détruire le poison du tétanos. Il chercha ensuite à savoir quel est parmi les éléments biliaires celui auquel il convient d'attribuer ce pouvoir. Il est arrivé, en essayant successivement toutes les substances qui entrent dans sa composition, à prouver que ce pouvoir appartient surtout à la cholestérine.

Propriétés thérapeutiques. — Morgenroth et Reicher se sont posé les deux questions suivantes :

1° Les toxo-lécithines hémolytiques qu'on peut produire *in vitro* sont-elles capables de provoquer des anémies?

2° Les substances qui, *in vitro*, ont la propriété d'empêcher cette hémolyse, sont-elles en état, même sur l'animal vivant, d'empêcher ou de diminuer tout au moins l'anémie provoquée par ces toxolécithines?

Ces auteurs se sont servis, pour leurs recherches, de la toxo-lécithine du venin de cobra, qui avait l'avantage de pouvoir être obtenue en quantités assez importantes et d'être une des mieux connues.

Comme substance antitoxique, ils utilisèrent la cholestérine. Les recherches de Kyes avaient montré, comme nous l'avons vu, que la cholestérine était capable de neutraliser *in vitro*, aussi bien la pro-lécithine du venin que la toxo-lécithine produite par la réunion du venin et de la lécithine.

Salkowski avait déjà signalé l'importance possible de la cholestérine contenue dans le sérum sanguin comme agent de défense contre les substances hémolytiques produites dans l'organisme ou provenant des aliments.

Enfin, Pibram avait montré que la cholestérine était très bien résorbée par l'estomac et s'accumulait dans le sang.

Morgenroth et Reicher ont exécuté leurs expériences sur les animaux qui ont donné des résultats tout à fait analogues à ceux obtenus par Tallqvist avec l'extrait de botriocéphale : les injections intraveineuses répétées de toxo-lécithine isolée aussi bien que de mélanges de venin de cobra et de lécithine provoquaient toujours une anémie rapidement croissante.

Sur une autre série d'animaux, ils ont pratiqué en même temps des injections sous-cutanées de cholestérine en solution dans l'huile d'olive, et les résultats furent tout à fait satisfaisants : en effet, les animaux ont présenté une diminution beaucoup plus faible (2 à 3 fois) du nombre de globules rouges, que chez les animaux témoins n'ayant pas reçu de cholestérine.

Ils ont également constaté que la cholestérine, administrée par la voie stomacale, avait un pouvoir antitoxique presque aussi considérable que lorsqu'elle était introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée.

On sait, d'autre part, que certains sérums d'animaux sont hémolytiques et toxiques pour d'autres animaux. Ainsi, par exemple, le sérum de chien est puissamment hémolytique et toxique par conséquent, pour les globules rouges de l'homme et de beaucoup d'animaux domestiques. Or, Iscovesco a montré que, si on prend 10 gouttes de sérum de chien, auxquelles on a ajouté 5 centigr. de cholestérine, et qu'on les fasse agir sur 5 cm³ d'une purée de globules de cheval à 5 °/₀₀, on n'a presque pas d'hémolyse; alors qu'une dose beaucoup plus petite de sérum de chien non traité par la cholestérine détermine une hémolyse complète.

Ce même auteur a publié une série d'expériences, *in vitro*, sur l'action antihémolytique de la cholestérine à l'égard des sérums toxiques. Ainsi 22 cm^3 de globules humains à 5 °/₀ étaient complètement hémolysés par 8 gouttes de sérum de chien. Cette hémolyse devient partielle dès que ce sérum contient 1 °/₀ de cholestérine ; elle est très petite avec 3 °/₀ et nulle avec 5 °/₀.

Il a constaté également que si, au lieu de faire agir la cholestérine sur le sérum, on la mettait d'abord en contact avec les globules rouges, le pouvoir antihémolytique existait encore, mais qu'il était beaucoup plus faible.

Il en résulte que l'action protectrice de la cholestérine s'exerce surtout par le pouvoir destructeur qu'elle possède sur le poison hémolytique du sérum toxique.

Ces expériences ont incité le même auteur à essayer l'action thérapeutique de la cholestérine chez l'homme. Voici, en résumé, les résultats globaux qu'il a obtenus.

Il a administré la cholestérine à une trentaine de malades, hommes, femmes et enfants.

Le premier cas était celui d'une jeune femme atteinte depuis deux ans de crises successives de purpura rhumatoïde avec troubles gastro-intestinaux, dépression nerveuse, tendance aux hémorragies, pétéchies, crises rhumatoïdes, etc.

La malade avait 3.300.000 globules rouges sans formes anormales et avec une formule leucocytaire normale. Aucun traitement n'améliorait son état. Il lui fit prendre pendant un mois et demi 1 gr. 50 de cholestérine par jour par voie gastrique ; le résultat fut tel (aucun autre médicament ne fut administré en même temps), que si le cas était plus ancien, il n'hésiterait pas à parler de guérison (globules 4.100.000).

Il a administré ensuite la cholestérine dans quatre cas de chlorose, rebelles aux ferrugineux, au repos et autres moyens usuels, et il obtint très rapidement une amélioration considérable dans deux cas, et la guérison dans les deux autres.

Dans huit cas de tuberculose pulmonaire, l'état général a été rapidement amélioré, l'anémie considérablement diminuée, sans que la lésion elle-même présentât de modifications importantes. D'une manière générale, on constate : un changement total et rapide du facies du malade ; la disparition de la pâleur, le retour des forces et un sentiment de bien-être avec augmentation de l'appétit et du poids.

Il a administré également de la cholestérine à des enfants lymphatiques pâles, avec des adénopathies diverses, des tuber-

culoses locales, et il a observé des améliorations rapides dans tous les cas. La cholestérine a été administrée par lui, au début sous forme d'émulsions, assez difficiles à préparer d'ailleurs.

Iscovesco croit la cholestérine indiquée dans tous les cas de déglobulisation et partout où l'on est habitué à prescrire de l'huile de foie de morue.

Reicher a employé la cholestérine dans une série de cas d'anémie et il en a obtenu les meilleurs effets dans l'anémie pernicieuse, en particulier.

Klemperer, de Berlin, a présenté un travail très intéressant à la Société de Médecine de Berlin, sur l'emploi de la cholestérine dans l'anémie pernicieuse.

Il constata que, lorsqu'il existe une destruction exagérée des cellules de l'organisme, la quantité de cholestérine augmente dans le sang, et que, comme l'avait vu Rohmann, lorsque les globules rouges subissent une forte destruction, la bile devient plus riche en cholestérine.

D'autre part, Neisser avait fait remarquer, depuis deux ans déjà, qu'à la suite de l'administration de lait, de beurre ou de crème, le sérum sanguin s'enrichissait considérablement en graisse.

Klemperer reprit cette question de plus près et constata qu'à la suite d'administration excessive de beurre, la quantité de cholestérine du sang peut monter jusqu'à 0,31 °/₀.

Les analyses qu'il fit faire par Simon, dans son laboratoire, ont montré que le beurre contient en moyenne 0,40 centigr. de cholestérine par 100 gr., la crème 0,13 et le lait 0,03.

En administrant, par conséquent, à un homme, un litre de crème et 300 gr. de beurre par jour, on lui fournit environ 2 gr. de cholestérine. Le traitement n'est pas commode, cependant il a pu être pratiqué.

Huit cas d'anémie pernicieuse ont été soignés de cette manière dans l'année. Tous présentèrent des améliorations sensibles.

Un des malades à qui on n'administra que de la cholestérine sans autre traitement, était un homme âgé de quarante-huit ans, fortement anémié, avec 2 720.000 globules rouges. Au bout de cinq semaines, il en avait 2.930.000, en même temps il présentait une amélioration considérable de l'état général et une augmentation de poids de 6 livres.

Berchon a publié des observations d'adénites tuberculeuses du cou soignées avec le lipochol (cholestérine Byla), et avec des résultats excellents et rapides.

La cholestérine *pure*, administrée à dose intensive et ininterrompue, est douée d'une action antitoxique puissante, énergique, beaucoup plus active que celle déterminée par l'huile de foie de morue, qui doit à ce corps la majeure partie de ses propriétés thérapeutiques.

Battier a pu constater ses heureux effets antitoxiques dans une diphtérie grave soignée par la cholestérine administrée en émulsion par voie gastrique. Sous son influence, les paralysies du voile du palais et du moteur oculaire commun cédèrent en quelques jours.

Fronty insiste sur le pouvoir antitoxique puissant de la cholestérine et sur son pouvoir antihémolytique.

Gérard et Lemoine ont étudié l'action antitoxique de la cholestérine et de ses dérivés sur les poisons tuberculeux chez les animaux et chez l'homme et ils ont obtenu les meilleurs résultats.

Carnot dit que, dans les anémies tuberculeuses, la cholestérine (lipochol) donne des améliorations : disparition de la pâleur, retour des forces. Il n'est pas inutile, à ce propos, de rappeler que Erben et Sawaglow ont trouvé dans l'anémie pernicieuse une diminution de la quantité de cholestérine du sérum et des globules rouges.

Mayer a montré que les différences de résistance présentées par les globules rouges de différentes espèces animales pour un même poison étaient directement en rapport avec la richesse en cholestérine de ces globules rouges, et que, par conséquent, on pouvait rendre thérapeutiquement les globules d'un individu plus résistants en lui administrant de la cholestérine.

La cholestérine ne joue pas seulement un rôle capital dans le traitement de l'anémie pernicieuse ou grave, par suite de son pouvoir antitoxique, mais elle rentre pour une grosse part dans la constitution du corps du globule rouge, elle est donc indispensable à l'organisme en tant que matière première pour fabriquer des globules rouges. On sait que les aliments introduisent très peu de cholestérine dans l'organisme : celui-ci est donc obligé de fabriquer cette substance et dans beaucoup de cas cette fabrication est défectueuse.

On a cru pendant fort longtemps que le fer était la seule substance que l'organisme pouvait se procurer difficilement, et qu'il était nécessaire de lui fournir dans les cas d'anémie

Le traitement de toute anémie, de quelque nature qu'elle soit, exige donc l'administration aux malades de fer d'une part, et de cholestérine de l'autre, pour la reconstitution des globules rouges.

Doses et mode d'emploi. — Tous les auteurs ont insisté sur ce fait qu'il faut employer de très fortes doses de cholestérine. Morgenroth et Reicher, Carnot, Iscovesco, Klemperer, qui se sont occupés de la question, administrent de fortes doses : 1 à 2 gr. par jour.

La cholestérine, d'après Carnot, n'a aucun pouvoir toxique. Elle est supportée admirablement et on peut en ingérer des doses considérables sans aucun inconvénient.

Les doses administrées par MM. Gérard et Lemoine sont tout à fait insuffisantes, et ceci explique pourquoi les résultats obtenus, avec leur paratoxine, qui agit presque uniquement par la cholestérine qu'elle contient, ont été souvent négatifs.

Il faut administrer la cholestérine par la bouche. Pribram a prouvé que, dans ces conditions, elle s'absorbe suffisamment et s'accumule dans le sang, dont la teneur en cholestérine augmente.

Abderhalden et Lecount, d'une part, Hansmann, d'autre part, ont étudié au point de vue chimique le mécanisme de l'action de la cholestérine. Ils ont montré que ce corps, qui contient un groupe alcoolique secondaire, est antitoxique par l'existence d'un groupe hydroxyl. En effet, si ce groupe OH disparaît, la cholestérine perd tout pouvoir immunisant. C'est pour cela que la cholestérine pure est active, tandis que le chlorure, l'acétate, le benzoate et même les produits d'oxydation sont inactifs.

Il ressort donc de ces travaux que la cholestérine n'a d'action antihémolytique et antitoxique qu'à la condition d'être de la cholestérine pure.

II. — HUILE DE FOIE DE MORUE

Depuis longtemps on utilise en médecine l'huile de foie de morue qui, préparée d'après les nouvelles méthodes, peut être considérée comme un extrait hépatique dans un excipient huileux; en outre, elle doit la plupart de ses propriétés thérapeutiques aux lipoïdes qui y existent en solution.

L'huile de foie de morue est le produit naturel qui s'écoule par simple expression des foies de morues et de quelques autres poissons. A une certaine époque de l'année la graisse s'y trouve en grande abondance, non par suite d'une dégénérescence pathologique, mais comme réserve alimentaire.

L'huile est recueillie par expression, soit à froid, soit au bain-marie à basse température, plus ou moins longtemps après la récolte des foies. Suivant les précautions plus ou moins grandes qui ont été prises au moment où les foies ont été détachés de l'animal, suivant le temps plus ou moins long pendant lequel ils restent entassés dans les foissières et la température extérieure, l'autolyse des foies est plus ou moins profonde et les huiles sont plus ou moins chargées de ces produits d'autodigestion.

Actuellement les huiles norvégiennes, huiles *vierges*, qui sont le plus en vogue, sont préparées avec des foies de morue recueillis aussi frais que possible, soigneusement séparés de leurs annexes et des tissus voisins et traités par simple pression à une température de 60° au maximum.

L'huile purifiée par simple filtration est jaune-verdâtre, à peine acide, faiblement odorante, très peu sapide, ne renfermant que peu d'alcaloïdes, mais surtout des lécithines, de la cholestérine, des ferments hépatiques. Elle se solidifie à — 15° seulement.

L'huile blonde ambrée offre une coloration se rapprochant de celle du vin de Madère. Elle est obtenue avec des foies ayant déjà subi un certain degré d'autodigestion. Son odeur est plus accentuée que celle de l'huile vierge, sans être désagréable, sa saveur est la même, son acidité est plus marquée. Elle est plus soluble dans l'alcool.

L'huile brune est obtenue en partant de foies déjà traités et soumis à une autolyse plus accentuée, puis à l'action de la chaleur. Elle est impropre aux usages thérapeutiques en

raison de son odeur et de sa saveur repoussantes et des produits toxiques, formés au cours de la putréfaction, qu'elle a dissous. Son acidité et sa solubilité dans l'alcool augmentent avec son degré de coloration. Les Anglais ont cherché à décolorer et à désodoriser ces huiles pour les substituer aux huiles blondes; d'après Pouchet, un tel traitement doit être envisagé comme une falsification, et les huiles brunes ne peuvent être utilisées que pour les usages industriels.

Une huile de foie de morue médicinale doit présenter une densité de 0,920 à 0,930. Elle se congèle au-dessous de 0°. Elle ne doit rougir que faiblement le papier de tournesol humecté d'alcool. Son acidité exprimée en acide oléique ne doit pas dépasser 5 °/₀. Après quatre heures de contact, l'indice d'iode doit être compris entre 140 et 170. L'indice de saponification peut varier de 180 à 195.

En dehors des graisses, qui constituent d'importants éléments alibiles, l'huile de foie de morue (surtout l'huile blonde) renferme un certain nombre de substances qui sont susceptibles, en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques, de jouer un rôle médicamenteux. Ce sont : des ammoniaques composées (*méthyl*, *propyl*, *butyl*, *amyl*, *hexylamines*); les corps du groupe des ammoniums quaternaires (*choline*, *névrine*, *bétaïnes*); les bases de la série pyridique (*dihydrotoluidine*); des alcaloïdes spéciaux (*aselline* et *morrhuine*), un acide particulier (*acide morrhuique*), des *lécithines*, de la *cholestérine*, des combinaisons organiques indéterminées riches en *soufre*, *phosphore*, *iode*, *brome*, *fer*.

Une huile de foie de morue renferme en moyenne pour 100 : 50 centigr. de bases et 1 gr. d'acide morrhuique, 25 à 30 centigr. de phosphore, 4 à 5 centigr. d'iode, 0,5 à 1 centigr. de brome et 1 centigr. de fer.

Les ammoniaques composées et les bases pyridiques constituent des produits excitants, antispasmodiques, diurétiques, provoquant secondairement la stimulation des phénomènes de nutrition. Ces propriétés se manifestent avec une intensité encore plus marquée sous l'influence de l'aselline et de la morrhuine; cette dernière possède, en outre, une action excitante très nette sur les diverses sécrétions, et elle facilite considérablement l'élimination des déchets (Pouchet).

Les corps gras contenus dans l'huile de foie de morue sont éminemment assimilables en raison de l'acidité légère de l'huile et ainsi que de son mélange avec les ferments hépatiques et à

des matériaux de la bile favorisant son émulsion. Cette propriété la rend particulièrement propre à la constitution des réserves et en fait un véritable médicament d'épargne des albuminoïdes et un énergique réparateur des tissus.

Elle accroît les mutations de l'organisme, stimule la nutrition et jouit d'un véritable pouvoir antitoxique. Cette dernière propriété est surtout due à la présence dans l'huile d'une certaine quantitée de *cholestérine* et pour certains auteurs l'huile de foie de morue ne constituerait qu'un moyen empirique et grossier d'administrer de la cholestérine à des doses insuffisantes.

Cette présence de cholestérine jointe à celle des combinaisons phosphorées organiques (lécithines), lui confère sa caractéristique thérapeutique.

Dans un certain nombre de cas, elle a donné des résultats fort satisfaisants ; mais elle est souvent mal tolèrée, à tel point que Trousseau l'avait remplacée par une préparation de beurre phosphoré (beurre 300, phosphore 1 centigr.).

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques de la cholestérine, acquise dans ces dernières années, nous permet d'interpréter par la présence de ce corps dans le beurre la similitude d'action thérapeutique qu'il avait constatée, et les médecins d'enfants abandonnent de plus en plus l'emploi de l'huile de foie de morue, lorsqu'elle est mal tolérée, pour lui substituer des préparations de cholestérine pure, facilement assimilables, non irritantes et toujours bien tolérées et jouissant d'un pouvoir tonique et antitoxique bien supérieur.

Mode d'administration et doses. — L'huile de foie de morue doit être prise au milieu du repas ou à la fin. On est toujours obligé de dissimuler son goût en la mélangeant à du bouillon, à de la bière, ou en se servant d'émulsions qui ont l'inconvénient de ne contenir qu'une faible quantité d'huile.

On est souvent obligé de diminuer l'intolérance digestive par l'addition de sel marin, de pancréatine, d'éther, etc.

Pour l'enfant avant cinq ans, les doses moyennes sont de 5 à 20 gr., et de 20 à 50 gr. après cet âge.

Dans tous les cas, il faut limiter l'emploi de l'huile de foie de morue à la saison froide, et suspendre son administration dès que l'appétit diminue ou que l'on voit s'établir de la diarrhée.

III. — LÉCITHINES

La lécithine constitue le premier lipoïde qui ait reçu des applications thérapeutiques. Ce corps, obtenu pour la première fois en 1847, par Gobley, est une graisse phosphorée, qui rentre dans la classe des monoaminomonophosphatides.

Cet auteur français put démontrer dans ce corps l'existence de l'acide glycérophosphorique, qui avait été obtenu synthétiquement peu de temps auparavant par Pelouze.

Le noyau azoté, contenu dans la lécithine, a été étudié en 1864 par Liebreich, sous le nom de neurine ; plus tard, Strecker montra qu'il était identique à la choline. La constitution de la lécithine a été établie, d'une façon définitive, par Diakonow.

On sait aujourd'hui que les lécithines sont des combinaisons éthérées constituées par deux radicaux d'acides gras substitués à deux hydrogènes de l'acide glycérophosphorique, et par une base, la choline.

Suivant l'espèce de radical gras entrant dans la molécule de lécithine, on pourra avoir différents corps de cette espèce, tels que la stéaro-lécithine, la palmito-lécithine, et l'oléo-lécithine.

D'après Thudicum, dans une lécithine peuvent se trouver en même temps deux radicaux acides différents, et suivant lui, toute lécithine véritable contient toujours au moins un radical d'acide oléique; toute lécithine est un monophosphatide mono-azoté, c'est-à-dire que sa molécule contient toujours un atome de phosphore pour un atome d'azote.

Lorsqu'on saponifie la lécithine avec de l'eau de baryte, ou des alcalis, on la décompose en acides gras, acide glycérophosphorique et choline.

Erlandstein a montré que la lécithine est auto-oxydable.

La lécithine peut former, avec du chlorure de cadmium et du chlorure de platine, ainsi que Strecker l'a montré, de véritables combinaisons définies précipitables.

Les recherches de Henriquez et Hansen ont montré que les idées de Thudicum sur la constance de l'acide oléique dans toute lécithine n'étaient pas tout à fait exactes. Cousin a soutenu qu'il existe dans la lécithine un mélange d'acide oléique et linoléique.

A l'heure actuelle, on semble n'être pas fixé sur l'espèce d'acide gras qui entre dans la constitution de la lécithine.

Bang, en particulier, dit que la nature de l'acide gras de la lécithine n'est pas encore complètement établie.

Préparation. — L'ancienne méthode de Diaconow, qui consistait à épuiser par l'alcool les jaunes d'œufs desséchés, est délaissée. En effet, au moyen de l'alcool, on peut extraire d'autres graisses phosphorées que la lécithine et, en particulier, des graisses phosphorées contenant deux atomes d'azote pour un atome de phosphore.

Lorsqu'on refroidit la solution alcoolique, le précipité contient des mélanges de graisses phosphorées; de plus, ce procédé permet l'auto-oxydation, et on sait qu'une lécithine oxydée est une substance très différente de la lécithine originelle. C'est à Erlandsen que revient le mérite d'avoir bien attiré l'attention des chimistes sur ce point très important, et il a affirmé, le premier, qu'aucun chimiste n'avait, jusqu'à ce jour, analysé une préparation absolument pure.

Bock, de Copenhague, a analysé la lécithine de Merck et a montré qu'elle contenait 2,05 °/₀ d'azote, et 3,35 °/₀ de phosphore. Si on admet comme formule exacte $C^{43}H^{80}AzPO^{9}$, les quantités qu'on devrait trouver sont de 0,8 °/₀ d'azote et 3,9 °/₀ de phosphore. Ivar Bang, se basant sur ces analyses, émet l'opinion que la préparation étudiée par Bock était impure.

Bergell a donné une méthode pour extraire la lécithine pure; il l'obtient sous forme de combinaison avec le chlorure de cadmium, puis, après l'avoir lavée avec de l'éther, il régénère la lécithine par le carbonate d'ammoniaque, en solution chaude alcoolique. Avec 2 kg. de jaune d'œuf, on peut obtenir 120 gr. de lécithine régénérée. Mais, Erlandsen et Ulpiani ont soulevé des critiques nombreuses contre cette méthode, qui continue à être défendue par Schulze et Winterstein.

Erlandsen a extrait du muscle cardiaque de la lécithine pure, et en même temps sa combinaison cadmique; il a pu montrer, en procédant à l'analyse élémentaire des deux produits obtenus par voies différentes, qu'il existait entre eux des différences au point de vue de leur composition centésimale.

Ainsi, la combinaison cadmique contenait beaucoup moins de carbone et d'hydrogène, et il avait émis l'hypothèse d'une séparation d'acides gras par l'action du chlorure de cadmium.

La méthode qui, jusqu'à l'heure actuelle, semble donner la

lécithine la plus pure est celle qu'a suivie ERLANDSEN, c'est-à-dire l'extraction éthérée. Les liquides chargés d'extrait doivent être conservés dans une atmosphère d'acide carbonique et à l'abri de la lumière.

La méthode est dans le détail compliquée.

La solution éthérée doit être précipitée par l'acétone, le précipité repris par l'alcool absolu et fractionné à une température d'environ 0°. La partie soluble est la lécithine.

Cette solution dans l'alcool absolu est évaporée dans le vide, reprise par l'éther, reprécipitée par l'acétone. Malgré toutes ces précautions, ERLANDSEN n'ose pas affirmer que le produit qu'il a obtenu soit de la lécithine absolument pure.

Distribution. — La lécithine, ainsi que HOPPE-SEYLER l'a montré, se trouve très répandue dans le règne végétal et animal; on la rencontrerait aussi, d'après cet auteur, soit à l'état libre, soit en combinaison avec d'autres substances, telles que les albumines, l'hémoglobine, etc.

La lécithine se rencontre dans toutes les substances animales; on la retrouve de même dans tous les liquides qui baignent les tissus; elle existe en grande quantité, dans le cerveau, les nerfs, les œufs de poisson, les jaunes d'œufs, les organes électriques des poissons, dans le sperme, dans le pus, dans les muscles, dans les corpuscules rouges du sang, dans le plasma sanguin, la lymphe, le lait et la bile.

On a aussi trouvé la lécithine dans presque tous les liquides et tissus pathologiques.

HAMMARSTEN dit que la présence constante de la lécithine et le fait qu'elle constitue un des éléments cellulaires primaires permettent de supposer qu'elle joue un rôle très important dans l'organisme. On doit considérer la lécithine comme une des matières premières indispensables pour la formation des substances nucléiniques phosphorées entrant dans la constitution de la cellule et du noyau cellulaire.

Beaucoup de travaux, tels que ceux de STOKLASA, DANILEWSKI, GILKIN, etc., montrent l'importance particulière de la lécithine dans les premières périodes de l'existence et pendant le développement embryonnaire.

Propriétés. — La lécithine se présente sous forme d'une masse blanchâtre ou orangée, cireuse, molle. La lécithine régé-

nérée de sa combinaison cadmique cristalliserait, d'après Thudicum, sous forme de tablettes minces.

Celle de Diaconow était en partie cristalline. C'est une substance très hygroscopique qui, laissée en contact avec l'air atmosphérique, absorbe la vapeur d'eau et devient demi-liquide.

La lécithine forme avec l'eau une solution colloïdale ; il n'est pas impossible que la lécithine oxydée ne forme dans l'eau une solution vraie.

Koch a montré qu'une émulsion de lécithine est précipitée par des sels de métaux bivalents, et que l'adjonction de sels de métaux monovalents empêche cette précipitation.

La lécithine est facilement soluble dans l'alcool. De sa solution concentrée alcoolique, l'eau la précipite sous forme gélatineuse. La lécithine est aussi soluble dans l'éther, le chloroforme, le benzol, l'éther de pétrole, l'acide acétique et les huiles grasses ; elle est insoluble dans l'acétone à la température ordinaire, et soluble dans l'acétone chaude.

Ainsi que nous l'avons indiqué déjà, ce corps est extrêmement labile ; en présence de l'eau, il se produit des phénomènes d'hydrolyse qui se font lentement à la température ordinaire et rapidement à l'ébullition. Les acides, les alcalis, le saponifient très rapidement. Les ferments digestifs brisent la molécule de lécithine. D'après Mayer, la stéapsine la dédouble.

Combinaisons. — La lécithine possède à un très haut degré la propriété de se combiner ou de former des complexes avec toute une série de corps organiques. Il existe plusieurs espèces de combinaisons, les unes dans lesquelles il y a addition de molécules à molécules, les autres formées par de simples produits d'adsorption,

La lécithine peut se combiner avec des acides et des bases.

D'après Thudicum, elle donnerait avec la potasse une combinaison cristalline. Le même auteur a signalé aussi l'existence d'une combinaison avec l'oxyde d'argent. Elle peut également se combiner avec beaucoup de sels. D'après Bing, la combinaison chlorure de sodium lécithine est soluble dans l'éther, mais insoluble dans l'alcool, et est, par conséquent, précipitée par l'alcool de ses solutions éthérées. Il existe aussi une combinaison de lécithine et de sublimé corrosif.

La lécithine peut aussi se combiner avec des substances organiques, parmi lesquelles il faut signaler le glycogène, le

phloridzine, la salicine, et l'amygdaline; avec les alcaloïdes tels que le chlorhydrate de morphine, la nicotine, l'azotate de strychnine; avec des toxines telles que le venin de cobra, le venin d'abeille; avec la cholestérine; avec des enzymes; avec des matières colorantes; avec des hydrates de carbone et enfin avec des corps albuminoïdes.

Parmi ces combinaisons, les plus intéressantes sont celles qu'elle contracte avec les hydrates de carbone et les albuminoïdes.

Les combinaisons de la lécithine avec les hydrates de carbone ont d'abord été signalées par Manasse et Henriques. Elles ont été étudiées particulièrement par Bing, de Copenhague, qui s'est spécialement occupé de la combinaison lécithine-glucose.

On obtient la combinaison lécithine-glucose en desséchant une solution alcoolique de lécithine et de glucose; ce mélange est soluble dans l'éther et le benzol, et est précipité partiellement par l'alcool. Cette combinaison ne possède pas de propriétés constantes. On peut, en effet, obtenir ces mélanges en proportions variables. Lorsqu'on les dialyse, tout le glucose passe à travers le dialyseur et la lécithine seule reste. Bing a pu retrouver ce mélange dans différentes parties de l'organisme.

On l'a confondu à plusieurs reprises avec la *jécorine*. Bing pense que très probablement la lécithine-glucose qu'on a extraite de différents organes est un produit artificiel, non préexistant.

La jécorine a été extraite pour la première fois, du foie, par Dreschel; plus tard, elle a été retrouvée dans différents organes et dans le sang. On l'obtient par la dessiccation des extraits alcooliques qu'on traite ensuite par l'éther-alcool, par conséquent par un procédé analogue à celui employé au début pour extraire la lécithine.

On s'est posé, pour cette substance, la question de savoir si elle est une entité chimique, ou si elle n'est qu'un mélange ou un produit additif. Il semble bien que les jécorines diffèrent entre elles suivant leur origine.

Ainsi, Manasse a extrait des capsules surrénales une jécorine qui ne réduit qu'après une hydrolyse intense, tandis que la jécorine du foie réduit directement sans inversion préalable. Mais, même pour la jécorine du foie, les différents auteurs ne donnent pas les mêmes chiffres. En effet, les analyses de Siegfried et Marck, de Dreschel, de Mayer, donnent des résultats tout à fait différents.

Il est donc fort probable que cette substance est un mélange de plusieurs corps de composition différente. D'après Bang cependant, il n'est pas douteux qu'il n'y ait aucun rapport entre la jécorine et la lécithine-glucose; le rapport azote-phosphore est complètement différent de celui que l'on trouve dans la lécithine, et il suppose qu'elle contient d'autres composants phosphorés que la lécithine.

Un autre groupe de combinaisons de la lécithine extrêmement intéressant, mais qui a été étudié d'une façon fort incomplète, est celui des lécithalbumines.

Il faut signaler, parmi celles-ci, la *vitelline*, extraite pour la première fois par Hoppe-Seyler du jaune d'œuf : elle a été considérée comme une globuline, et enfin, plus récemment, par Hammarsten, comme une nucléo-albumine. Il est très difficile de décider si elle est une nucléo-albumine ou une combinaison de graisse phosphorée et d'albumine. Cette substance diffère des nucléo-albumines en ce qu'elle est soluble dans les solutions salines diluées, insoluble dans l'eau, coagulable par la chaleur. Mais le fait que la digestion pepsique la dédouble en une pseudo-nucléine parle en faveur de sa nature nucléo-albuminique. Hoppe-Seyler a soutenu que la vitelline privée de phosphatides constituait une combinaison dénaturée. D'après lui, la vitelline contiendrait 35 °/₀ de lécithine. D'autres auteurs ont trouvé des quantités beaucoup plus faibles. Bang la considère comme une nucléo-albumine, mais il croit qu'il n'est pas prouvé que cette substance, à l'origine, ne soit pas en combinaison avec une graisse phosphorée.

D'après Liebermann, la lécithalbumine se trouve en grande quantité et répartie dans l'organisme. On la retrouve, en effet, dans les parois gastriques, le foie, les reins, le poumon et la rate. Toutefois, les arguments fournis par Liebermann, en faveur de l'existence de lécithalbumines, ne sont pas tout à fait convaincants.

Malgré cet auteur, il n'est pas possible, par conséquent, d'accepter, à l'heure actuelle, comme définitivement établie, l'existence des lécithalbumines en tant qu'entités chimiques. Il est fort probable, d'ailleurs, que beaucoup de lécithalbumines ne sont autre chose que des complexes d'albumines et de lécithines, obtenus au cours des manipulations pratiquées par les auteurs.

Action pharmacodynamique. — Depuis 1890, la lécithine a attiré l'attention des physiologistes et des pharmacologues et leurs travaux sont actuellement en nombre tel que nous ne résumerons que ceux qui sont susceptibles de nous fournir des renseignements sur son mode d'action thérapeutique.

Les recherches de Danilewsky montrent tout d'abord l'importance du rôle de la lécithine sur l'accroissement des organismes. Son travail sur le développement des œufs et des larves de grenouille montra que des quantités très faibles de lécithines introduites dans le milieu de développement suffisaient à provoquer une augmentation de la longueur du corps allant de 67 à 81 °/₀ et s'accompagnant d'une augmentation proportionnelle du poids. Cette stimulation vitale peut être également constatée chez les végétaux et des racines de cresson plongées dans une solution lécithinée s'allongeraient de 50 à 100 °/₀ par rapport aux témoins.

Danilewsky montra également que les animaux à sang chaud réagissent de même et que l'injection de petites quantités de lécithine pendant la période de croissance provoque une augmentation non seulement du poids du corps, mais du nombre des globules rouges et de leur valeur respiratoire par rapport aux témoins. Sérono, de Turin, arriva aux mêmes résultats.

Sous son influence il y a production de mononucléaires basophiles, qui seraient, d'après Billon et Stassano, les agents de transport de la lécithine dans l'organisme.

Des expériences réalisées sur le cœur isolé des mammifères ont montré à Danilewsky que la lécithine exercerait une action stimulante très nette sur le cœur, se traduisant par une augmentation de l'énergie systolique, une exagération du tonus vasculaire et une élévation consécutive de la tension sanguine. Lipchitz a du reste constaté la même exaltation de l'excitabilité et de la contractilité des autres muscles à fibres striées.

En résumé, la lécithine détermine une suractivation de tous les processus de nutrition et des processus de défense de l'organisme; ce dernier point a surtout été mis en lumière par les expériences de Claude sur des animaux tuberculisés.

Applications thérapeutiques. — Muggia, Lancereaux, Paulesco, Boulanger et Carrière ont observé qu'à la suite de l'emploi de la lécithine pour activer la croissance des jeunes enfants on constatait une augmentation du poids, de la taille,

et amélioration des échanges nutritifs. TOUPET, SÉRONO, ARCIS l'ont employée chez les vieillards pour combattre la *cachexie*, l'adynamie, relever la puissance intellectuelle et améliorer la déchéance sénile.

WILEZWISKI a préconisé son emploi pour retarder chez les femmes anémiées l'apparition des règles, lorsqu'elles sont trop fréquentes, mais c'est surtout dans la chlorose, les anémies, la neurasthénie et le surmenage nerveux, la tuberculose pulmonaire et les maladies infectieuses qu'elle a donné les meilleurs résultats.

SÉRONO a constaté l'action favorable de la lécithine dans la *chlorose*. TONELLI et FOA ont montré que son emploi provoquait rapidement la néoformation d'hématies dans les *anémies* les plus diverses.

DESGREZ et ALI-ZAKY ont également noté, après injection sous-cutanée de lécithine, une augmentation considérable des processus de nutrition, un accroissement rapide du poids, une amélioration de l'appétit.

L'étude du bilan nutritif chez les animaux montra une augmentation de l'élimination de l'urée et de l'azote total, avec élévation du coefficient d'utilisation azotée et une diminution de l'acide phosphorique urinaire.

SLOVTZOV a également constaté qu'à la suite de l'addition de lécithine à une ration albuminoïdique suffisante, il y avait rétention de l'azote et des phosphates dans l'organisme, qui, d'après lui, servent à la restauration et à l'édification des tissus.

MORICHAU-BEAUCHAMP, GILBERT et FOURNIER ont signalé que l'emploi journalier de doses de lécithine de 0,50 à 1 gr. par jour, chez les adultes et les jeunes enfants, provoque une amélioration de l'appétit et une augmentation de poids du corps.

CHABRIÉ attribue à la lécithine une influence prépondérante sur la calcification des os. DESGREZ et ALI-ZAKY ont montré que l'augmentation de poids des animaux n'est pas due à une accumulation de graisse, mais bien à un enrichissement du squelette en matières minérales et spécialement en acide phosphorique sous l'influence de la lécithine.

De même, DANILEWSKY regarde ce corps comme indispensable au bon fonctionnement du système nerveux, et considère que l'augmentation de la vivacité, de la gaîté, de l'intelligence des animaux soumis à l'action de la lécithine est due à sa fixation sur la substance nerveuse.

D'après CHABRIÉ, DANILEWSKY et SOLENSKY, la lécithine agirait comme excitant des organes hématopoïétiques tels que la moelle osseuse et la rate, et elle déterminerait, non seulement une accroissement du nombre des hématies, comme FOA a pu le constater, mais aussi une résistance globulaire plus marquée.

BEAUCHAMP a vérifié cette action dans les anémies symptomatiques de la syphilis; FRITZ, dans celles de la pellagre et du cancer. Dans tous les cas, l'amélioration a été rapide et s'accompagnait d'un relèvement des échanges et du poids.

L'influence favorable de la lécithine a été surtout constatée dans la *neurasthénie* et le *surmenage nerveux*.

Les observations de GILBERT et FOURNIER, d'HARTENBERG, de HUCHARD, de LÉOPOLD-LÉVY, de SERONO sont toutes concordantes et notent une réapparition rapide des forces, une augmentation de l'appétit, une excitation physique et intellectuelle et, d'une façon générale, une amélioration notable de l'état de l'individu.

Chez les *diabétiques*, la lécithine a déterminé, dans un certain nombre de cas, l'arrêt de la dénutrition et une amélioration durable. SERONO la recommande dans l'asthme diabétique. LANCEREAUX, PAULESCO, HUCHARD ont obtenu, par l'emploi continu de 25 centigr. de lécithine, l'arrêt de l'évolution de quelques diabètes pancréatiques.

Dans la *tuberculose pulmonaire*, les résultats ont été également très marqués. SERONO, GILBERT et FOURNIER ont constaté : une reprise de l'appétit ainsi que des forces et l'augmentation notable du poids. Parallèlement, l'état général a paru, du moins dans certains cas, sensiblement amélioré; ces auteurs ont observé la diminution de la toux, de l'expectoration et de la quantité des bacilles contenus dans les crachats.

CLAUDE et ALI-ZAKY ont rapporté de nombreuses observations dans lesquelles, grâce à son action en quelque sorte spécifique sur les déperditions phosphatiques et à son influence remarquable sur les échanges nutritifs, la lécithine peut être considérée comme un médicament précieux dans le traitement de la tuberculose.

On a aussi employé la lécithine dans les cas d'athrepsie chez les enfants, où elle a paru produire de bons effets. C'est à la forme injectable que l'on avait ici recours (A. NORBET).

Mais, où la lécithine semble donner le maximum de résultats, c'est contre toutes les manifestations scrofuleuses et

rachitiques, surtout si on lui adjoint l'huile de foie de morue, comme on l'a mise en pratique dès son apparition dans le groupe des médicaments phosphatés.

Carriere a eu l'idée d'appliquer au rachitisme l'huile de foie de morue lécithinée et a obtenu de nombreuses et réelles améliorations et une guérison complète. J. Laumonier, dans le lymphatisme et la scrofule, note également la disparition de tous les accidents qui les caractérisent, et de véritables guérisons dans quelques cas où existait de la tuméfaction ganglionnaire.

La lécithine produisant souvent de l'excitation et n'étant pas tolérée de la même manière par tous les malades, il convient de débuter toujours par les doses les plus faibles, que l'on augmente progressivement.

Il ne faut pas oublier, de plus, que cette substance accroissant notablement le taux de l'acide urique, comme l'ont montré Al. Robin et Bardet, son administration doit être prudente et ménagée chez les uricémiques.

Formes pharmaceutiques. Posologie. — La lécithine s'emploie, par la voie gastrique, à l'état pur, à la dose de 0 gr. 20 à 1 gr. — dose maxima — en pilules dosées à 0 gr. 05 à 0 gr. 10, et sans autre excipient que la poudre de réglisse ou de guimauve; en dragées de 0 gr. 10 ou 0 gr. 20; en granules, dosés à raison de 0 gr. 05-0 gr. 10 — par cuillerée à café, et encore, à l'état d'huile de foie de morue ou d'émulsion lécithinée, à raison de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par cuillerée à soupe.

Enfin, la lécithine s'administre également en injections hypodermiques, dissoute dans les huiles d'olive, ou d'amandes douces, quelquefois dans l'huile de vaseline à 5 %.

Saccharolé de lécithine.

Lécithine pure de l'œuf.	1 gr.
Alcool à 90°.	Q. S.

Faire dissoudre à chaud, au bain-marie, et incorporer à :

Sucre semoule	99 gr.

Faire sécher à l'étuve. Chaque cuillerée à café renferme 0 gr. 05 de lécithine.

Nota. — On prépare de même les granulés dosés à 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de lécithine par cuillerée à café.

Pilules de lécithine.

Lécithine pure de l'œuf.	5 gr.
Poudre de guimauve.	Q. S.

A diviser en 50 pilules. Cinq pilules par jour.

IV. — CHOLINE

La choline fait partie intégrante de la molécule des lécithines et on la retrouve en quantité plus ou moins considérable lorsqu'on traite des tissus qui en renferment, celles-ci se laissant facilement dédoubler. Certains auteurs prétendaient que la choline est susceptible d'exister à l'état de liberté dans l'économie et, en particulier, J. Gautrelet attribuait à la présence de ce corps les propriétés hypotensives des extraits de certains glandulaires comme le pancréas, l'ovaire.

Les recherches de Blanchetière et Claude et de Chevalier ont montré que les organes traités à froid, en milieu neutre, ne renferment pas trace de choline libre et que sa recherche par le réactif de Florence était souvent faussée par la présence d'acides gras.

L'étude des propriétés pharmacodynamiques de la choline, en particulier de son action sur la pression sanguine et sur les sécrétions glandulaires, avait permis de penser qu'elle serait susceptible d'être utilisée en thérapeutique, mais on a dû y renoncer, car l'action hypotensive et surtout l'action hypersécrétoire s'accompagne toujours d'hyperexcitabilité bulbo-médullaire pouvant déterminer la production de convulsions.

Lohmann, Chevalier et Desgrez, Gautrelet avaient reconnu à la choline un pouvoir hypotenseur assez marqué; leurs expériences furent infirmées par celles de Pachon et Busquet, qui prétendirent, avec Modrakowsky, que la choline était, au contraire, hypertensive et que, seules, les impuretés qu'elle est susceptible de renfermer lui confèrent des propriétés hypotensives. Cette dernière opinion vient d'être réfutée par les expériences récentes d'Abderhalden, de Mendel et Underhill, qui montrent que la choline agit comme hypotenseur par action sur les éléments vasodilatateurs périphériques vasculaires et que

les phénomènes inverses, qui se montrent parfois, sont dus à l'hyperexcitabilité bulbo-médullaire qui se produit avec des doses un peu fortes de choline.

Cet élément est donc susceptible de jouer un rôle important, encore mal défini, comme antagoniste de l'adrénaline dans l'organisme, mais ce rôle physiologique ne paraît pas susceptible, jusqu'à présent, d'être utilisé comme moyen thérapeutique. Cela permet seulement de se rendre compte de la cause de l'inactivité de certains extraits de glandes surrénales, l'adrénaline et la choline possédant des actions antagonistes et la choline se trouvant assez souvent en liberté par saponification des lécithines dans quelques-uns de ces extraits.

V. — GLYCÉROPHOSPHATES

Nous avons vu que l'acide glycérophosphorique se trouvait parmi les produits de dédoublement des lécithines. Il constitue donc l'une des formes sous lesquelles le phosphore se trouve dans l'organisme et rentre dans la constitution des cellules. Cette constatation, jointe à la difficulté de l'assimilation des phosphates minéraux, mise en évidence par de nombreux travaux, a conduit à rechercher si sous cette forme le phosphore ne se trouverait pas plus facilement utilisé par l'organisme. Les résultats thérapeutiques ayant été dans la plupart des cas fort satisfaisants, les sels de l'acide glycérophosphorique entrèrent rapidement dans la thérapeutique courante, et sont, à l'heure actuelle, les préparations phosphorées les plus employées pour la reminéralisation des tissus et la tonification du système nerveux.

L'acide glycérophosphorique est obtenu synthétiquement en faisant réagir directement la glycérine sur l'acide phosphorique dans des conditions nettement définies de température, de pression et de temps. Les deux corps réagissent molécule à molécule. L'acide glycérophosphorique étant bibasique, il donne deux sortes de sels : des glycérophosphates *acides* et des glycerophosphates *neutres*, suivant qu'on neutralise une seule ou les deux fonctions acides de l'acide glycérophosphorique.

Le Codex n'a décrit comme officinaux que deux sels neutres : le glycérophosphate de chaux et le glycérophosphate de soude

Glycérophosphate de chaux. — Ce sel constitue une poudre blanche, amorphe ou cristalline, inodore. Il cristallise avec une molécule d'eau et ne se déshydrate qu'en partie à l'air; il ne devient anhydre qu'à 120°. Il se dissout à + 15° dans 25 parties d'eau. La solution limpide commence à se troubler vers + 30° et précipite de plus en plus à mesure qu'on élève la température. A l'ébullition le sel devient insoluble ; par ébullition il se décompose et de l'acide phosphorique est mis en liberté.

Le glycérophosphate de calcium est insoluble dans l'alcool, l'éther ; il se dissout dans la glycérine.

La solution aqueuse est légèrement alcaline. Elle donne avec l'oxalate d'ammonium un précipité blanc d'oxalate de calcium.

Calciné convenablement à l'air, le glycérophosphate de calcium laisse un résidu de pyrophosphate de calcium. Incinéré en présence d'azotates alcalins, il se transforme en sels de l'acide phosphorique ordinaire.

Essai. — Le glycérophosphate de chaux doit être complètement soluble dans l'eau froide ; la solution doit être à peine alcaline à la phtaléine du phénol ; elle ne doit pas précipiter par le molybdate d'ammoniaque en solution azotique, ce qui indiquerait la présence de phosphates.

Il ne doit pas se colorer par l'acide sulfurique officinal, ce qui indiquerait le présence de dérivés organiques.

Il ne doit, desséché, rien abandonner à l'alcool concentré (glycérine, éthers glycériques).

Incinéré à 150°, il doit donner du pyrophosphate de chaux blanc (60 °/₀ environ).

Dosage. — Décomposez 0 gr. 5 de sel par la chaleur puis calcinez la masse charbonneuse avec 4 ou 5 parties d'azotate alcalin. Epuisez le résidu de l'incinération par l'eau bouillante additionnée d'acide acétique : dans la solution, dosez l'acide phosphorique à l'état de pyrophosphate magnésien. Le poids de pyrophosphate devra être voisin de 0 gr. 24.

Glycérophosphate de soude. — Le glycérophosphate de soude est obtenu par double décomposition entre le glycérophosphate de chaux et le carbonate neutre de soude ou du sulfate de soude ; on filtre ou concentre par évaporation au bain-marie. La solution retient le plus souvent du sulfate ou du carbonate alcalin.

Difficile à obtenir cristallisé, le glycérophosphate de soude est décrit au Codex en solution titrant approximativement 50 %. Cette réserve du Codex tient sans doute à ce qu'en solution à 50 % le glycérophosphate de soude tend à recristalliser sous l'influence du froid. Les solutions du commerce titrent généralement 45 à 47 %. Elles sont légèrement alcalines.

Les solutions de ce glycérophosphate s'altèrent rapidement, car elles forment un excellent milieu de culture pour les mucédinées, aussi doit-on stériliser en ampoules les solutions destinées à l'usage hypodermique.

On utilise également le *glycérophosphate de magnésie*, qui se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche dont les propriétés sont analogues à celles du glycérophosphate de chaux.

Le *glycérophosphate de fer* n'a pas été obtenu cristallisé et se présente sous forme de paillettes d'un jaune verdâtre. Il est soluble dans 12 parties d'eau. Sa dissolution est lente à froid, rapide à chaud, mais en même temps ce sel se dédouble en acide qui reste dissous et en sel basique qui précipite. Ce phénomène est d'autant plus accentué que la température est plus élevée et la dilution plus grande.

Adrian et Trillat ont montré que le meilleur moyen de conserver et même d'obtenir le glycérophosphate de chaux pur était de faire le sel acide.

Le glycérophosphate de chaux acide ne peut se conserver qu'en solution.

Les glycérophosphates acides diffèrent notablement des sels neutres ; ils sont amorphes, très hygroscopiques, et se prennent rapidement en masse pâteuse, quoique beaucoup plus stables que les glycérophosphates neutres ; leurs solutions aqueuses et même alcooliques ne s'altèrent que très lentement ; même à l'ébullition et en solutions concentrées, il n'y a mise en liberté que d'une très petite quantité d'acide phosphorique.

Thérapeutique. — Les glycérophosphates représentent un véritable aliment nerveux et osseux. Ils possèdent donc, avec préférence, les indications de tous les médicaments phosphorés et phosphatés.

Nous ne reviendrons pas sur ces indications trop connues, mais nous signalerons l'excellent usage retiré de l'emploi de ces médicaments dans la neurasthénie et dans les dépressions

nerveuses de tout genre. A ce titre, l'introduction des glycérophosphates dans la thérapeutique est réellement une des belles conquêtes de l'art de guérir.

Ces médicaments n'exercent aucune action spécifique, ce sont des agents susceptibles d'enrayer la désintégration de l'organisme et de fournir à celui-ci, sous une forme assimilable, le phosphore dont il a besoin, en même temps qu'ils exercent sur l'organisme et surtout sur le cerveau une stimulation remarquable, analogue à celle que l'on obtient avec les préparations à base de caféine. Cette action très nette a été jusqu'ici passée sous silence; beaucoup en doutent, ces contradictions tiennent à l'infidélité de la plupart des préparations.

Dans certains cas, dans les *névralgies* et le *lumbago* par exemple, on a pu faire avec succès des injections hypodermiques de solutions de glycérophosphates, mais c'est là une médication occasionnelle, dont le mode d'action est encore mal défini.

Les glycérophosphates trouvent leur emploi toutes les fois que l'organisme a tendance à se déminéraliser et quand s'appauvrit sa réserve saline; ce n'est donc pas seulement dans la neurasthénie, comme on l'a dit et comme beaucoup de praticiens se l'imaginent encore. Certes la *neurasthénie* est une des indications, mais une seulement; cet état ne constitue d'ailleurs pas une maladie; la neurasthénie est, en effet, due à plusieurs causes, parmi lesquelles un mauvais état de la nutrition, caractérisé le plus souvent par une déminéralisation énergique. On conçoit donc facilement que les glycérophosphates puissent alors produire d'excellents effets et qu'on ait eu tendance à dire que les neurasthéniques étaient les malades les mieux indiqués pour une médication phosphorique active.

Mais il y a des cas où un état neurasthénique ne sera nullement l'effet de la déminéralisation; dans ces cas encore nombreux où l'état de dépression du sujet tient surtout à un défaut de statique du système nerveux, il est évident que les phosphoglycérates ne pourront produire aucun effet favorable. Il est donc imprudent de leur accorder une spécificité sur une affection à causes très diverses, car c'est courir à des échecs certains.

Les préparations à base de glycérophosphates ne seront donc indiquées que dans les cas où les symptômes neurasthéniques seront vraiment dus à la perte des phosphates, ce que l'analyse de l'urine devra préalablement démontrer. Ils seront

également indiqués dans les autres maladies où la perte en phosphates est constatée, c'est-à-dire dans le *diabète*, dans l'*anémie*, la *scrofule* et le *rachitisme*.

Dans l'organisme, le phosphore se trouve à l'état de composés très divers; le cerveau et les nerfs, le sang, les muscles, les glandes, les os, renferment des phosphates de chaux, de magnésie, de soude, de potasse et de fer. Si on veut pallier aux pertes en phosphore, ce serait une grosse erreur que de le fournir, par exemple, sous forme de glycérophosphate de chaux uniquement. La médication, comme la perte, doit être beaucoup plus complexe, et de même que CHARCOT recommandait l'usage des polybromures dans la médication bromurée, de même nous devons logiquement faire une médication polyphosphatée. Il y a également intérêt à associer aux glycérophosphates des médicaments susceptibles d'exercer une action similaire sur la nutrition, comme l'a démontré M. ALBERT ROBIN. Nous ne pouvons, du reste, mieux faire que de reproduire ici sa formule :

CACHETS :

Glycérophosphate de chaux	0 gr. 30
— soude	0 gr. 10
— potasse.	0 gr. 10
— magnésie.	0 gr. 10
— fer.	0 gr. 05
Poudre de fève de Saint-Ignace	0 gr. 03

Pour un cachet, prendre deux par jour.

Il prescrit également une solution renfermant ces divers glycérophosphates associés de manière à ce que la dose contenue dans un cachet le soit dans une cuiller à soupe de liquide.

Les glycérophosphates ont été préconisés tout d'abord par PASCALIS, puis étudiés par AL. ROBIN et BARDET. Ce dernier donne la préférence aux glycérophosphates acides plus actifs.

Voici les conclusions de son travail : A la dose de 3 à 4 gr. administrés par la voie gastrique, l'action dynamophore, déjà observée avec les sels neutres, s'observe également, mais elle est certainement plus rapide et plus intense avec les sels acides.

L'excrétion phosphatique urinaire n'est pas très sensible-

ment augmentée par l'ingestion des glycérophosphates acides, même quand on atteint des doses élevées.

Le coefficient azoturique $\left(\frac{\text{Az urée}}{\text{Az total}}\right)$ est considérablement augmenté.

En même temps que se produit cet effet, on constate que le titre acidimétrique de l'urine augmente sensiblement.

(Les phosphoglycérates neutres élèvent très légèrement le titre de l'acidité urinaire, mais ils sont, à ce point de vue, incomparablement inférieurs aux sels acides.)

En résumé, les phosphoglycérates acides reproduisent avec plus d'intensité les effets des sels neutres et, au point de vue des réactions urinaires, ils agissent dans le même sens, mais à un degré moindre que l'*acide phosphorique*. Les indications des phosphoglycérates acides sont donc les mêmes que celles des sels neutres, mais avec cette circonstance très avantageuse qu'ils sont plus rapidement efficaces et sont supportés par les estomacs délicats et malades, même chez les dyspeptiques hypersthéniques, si susceptibles à l'action des médicaments.

Posologie. — Les glycérophosphates peuvent s'administrer à la dose de 1 à 5 gr. par jour, le plus souvent par la voie digestive. La forme de choix est la solution (solution simple ou sirop concentré).

Le glycérophosphate de chaux étant insoluble dans l'alcool, on doit éviter son association à des liquides alcooliques tels que le vin.

Il faut se souvenir également que les glycérophosphates alcalins sont déliquescents et que les cachets qui en renferment associés à des glycéro-phosphates alcalino-terreux se conservent mal.

VI. — GLYCOGÈNE

Le glycogène ou amidon animal est un hydrate de carbone colloïdal, électro-négatif. Claude Bernard, qui l'a découvert, nous a appris en même temps le rôle immense qu'il joue dans la vie animale.

On trouve déjà le glycogène chez certains protozoaires, dans les cellules végétales les plus inférieures, qui ne possèdent pas

encore de chlorophylle et qui ne forment pas d'amidon, ainsi que dans les plantes qui vivent à l'état de parasites.

On a démontré son existence d'une façon certaine chez les spongiaires, les cœlentérés, les échinodermes. A partir des vers, on le trouve dans toute la série animale.

Le tænia en contient de 1,5 à 4,7 °/₀; l'ascaride, de 4,2 à 7,1 °/₀ d'animal frais.

Chez les mollusques, il se trouve dans les muscles et les glandes de l'intestin moyen en quantité importante. Chez les vertébrés, on le trouve dans tous les organes, mais surtout dans le foie (20-40 °/₀) et dans les muscles (5-8 °/₀). Il se localise de préférence dans les tissus les plus actifs et dans ceux qui sont en voie de prolifération (cancers).

Propriétés et caractères. — Le glycogène constitue une poudre blanche, neigeuse à l'état sec, qui ne contient que des quantités extrêmement petites de cendres et pas d'azote. KEKULÉ et PFLUGER lui attribuent la formule suivante : $C^6H^{10}O^5$.

Le glycogène est soluble dans l'eau, et sa solution colloïdale est fortement opalescente; elle absorbe certaines parties de la lumière, surtout dans la partie bleue et violette du spectre.

Le glycogène est précipité, comme l'amidon, par le sulfate d'ammoniaque ou le sulfate de soude à 35°; il est électro-négatif.

Une solution d'iodure de potassium iodée le colore en brun-rouge, et cette couleur disparaît par la chaleur et réapparaît par refroidissement.

Son pouvoir rotatoire spécifique est 195°,5.

A l'égard des acides et des alcalis, le glycogène se comporte comme l'amidon.

La diastase le transforme d'abord en achro-dextrine, puis en isomaltose et maltose; par l'action combinée des ferments du sérum, le glycogène est transformé en grande partie en glucose.

On admet qu'il existe dans l'organisme deux formes de glycogène : l'une, immédiatement soluble dans l'eau bouillante; l'autre, engagée dans une combinaison chimique avec les colloïdes des tissus et dont l'extraction exige l'emploi de la potasse.

Préparation. — Le meilleur procédé est celui de Pfluger-Nerking.

On prend 1 kg. de foie frais (le glycogène disparaît rapide-

ment après la mort) ou de muscle, on le pulpe soigneusement et rapidement, et on jette l'organe pulpé dans un vase contenant 2 litres d'eau bouillante maintenue telle pendant cinq à six heures au bain-marie; on laisse refroidir et on filtre, d'abord sur du coton de verre, et ensuite sur du papier.

Au liquide filtré on ajoute 10 gr. °/₀ d'iodure de potassium, 5 cm³ °/₀ de lessive de potasse à 60 °/₀, et 50 °/₀ d'alcool à 96 °/₀.

Le glycogène se dépose, le liquide clair est aspiré, filtré, et le glycogène est lavé avec le mélange suivant :

1 litre d'eau, 100 gr. d'iodure de potassium, 50 cm³ de lessive de soude à 60 °/₀ et 500 cm³ d'alcool à 96 °/₀.

Le glycogène, après lavage, est de nouveau dissous dans de l'eau bouillante et traité de la même manière par l'iodure de potassium et la soude; puis, précipité à nouveau et purifié. On sépare l'iodure de potassium et la potasse en dissolvant dans l'eau et en précipitant par l'alcool à 96 °/₀.

Bourquelot épuise la chair de moule par deux décoctions successives avec de l'eau alcalinisée par de la soude. Il passe à travers un linge, acidule par l'acide acétique, précipite les albuminoïdes par l'acétate de zinc, filtre et ajoute à la liqueur du perchlorure de fer, qui sépare un composé insoluble formé de sesquioxyde de fer et de glycogène.

Le précipité est lavé à l'eau chaude, puis repris à l'acide chlorhydrique et mélangé à quatre ou cinq fois son volume d'alcool fort. Le sel ferrique reste dissous et le glycogène est précipité.

Pour enlever les traces de fer, on redissout le produit dans l'eau à 80° et on ajoute du sulfate d'ammoniaque et de l'ammoniaque en excès. On filtre, on acidule à l'acide chlorhydrique, et on précipite le glycogène par l'alcool.

Le produit ne présente pas évidemment la pureté de celui de Pfluger, mais il est plus que suffisant pour les usages thérapeutiques.

Physiologie. — On admet que le foie contient la moitié du glycogène de l'organisme. Le glycogène du foie et des muscles diminue et peut disparaître sous l'influence du jeûne, du travail musculaire, du froid.

Le glycogène se forme d'abord aux dépens des hydrates de carbone des aliments, mais aussi aux dépens des protéiques, car un animal qui a épuisé son glycogène peut le reconstituer par une alimentation exclusivement azotée, l'ingestion de

gélatine permettant à un animal de refaire ses réserves de glycogène.

Tous les hydrates de carbone alimentaires ne sont pas capables de former du glycogène. Les uns, en effet, tels que le glucose, sont évidemment fixés dans le foie sous forme de glycogène; mais d'autres, tels que la glycérine, la quercite, la dulcite, l'acide saccharique, l'acide mucique, etc., sont utilisés par l'organisme à la place des réserves de glycogène, et c'est ainsi que par l'épargne on retrouve chez les animaux du glycogène dans leur foie.

Les expériences faites chez les diabétiques ont montré que la quantité de glucose éliminée par les urines était supérieure aux hydrates de carbone alimentaires, qu'il n'avait pu se former, par conséquent, qu'aux dépens des protéiques et des graisses. Or, nous savons par d'autres expériences que les graisses ne se transforment pas en glycogène.

Nous savons aussi à peu près d'une façon certaine que le glycogène se forme dans le foie surtout, mais que le glycogène peut se déposer dans les muscles, sans avoir été fabriqué par le foie.

Thérapeutique. — Laumonier a introduit le premier le glycogène en thérapeutique. Cet auteur a trouvé que, dans le diabète compliqué d'albuminurie, le glycogène permet l'emploi exclusif du régime lacté absolu, que le diabétique soumis à l'action de ce médicament a le sentiment très net d'un rapide retour à la santé et que ses forces reviennent chaque jour, qu'il augmente de poids, et que bientôt il ne tarde pas à reprendre le régime ordinaire et les habitudes de la vie courante.

De Nittis a signalé, par l'emploi du glycogène, les défervescences de certaines maladies fébriles : fièvre typhoïde, grippe, péricardite; l'amélioration des cachectiques et des tuberculeux, l'augmentation de poids et le retour des forces chez ces malades, même en ne se servant que de doses très faibles.

D'après cet auteur, la laryngite catarrhale aiguë, la tuberculose pulmonaire au premier degré sont améliorées et susceptibles de guérir avec le régime approprié, quand on porte le glycogène en pulvérisations sur les parties malades des poumons ou des autres organes atteints.

Frey a obtenu des améliorations remarquables dans le lupus vulgaire, dans la phtisie laryngée, par des badigeonnages glycogénés.

Röhrig dit qu'il n'y a aucun médicament plus apte à exciter l'appétit et plus efficace au relèvement de l'énergie musculaire.

Léon Meunier emploie le glycogène dans le traitement de l'hyperchlorhydrie.

Le glycogène a été préconisé par Röhrig dans le tabagisme et par Lukchi et Teissier dans le morphinisme.

Il semble que le glycogène joue un rôle antitoxique protecteur. Roger a vu que la nocivité des poisons était atténuée quand le glycogène se trouvait en abondance dans le foie, et qu'elle augmentait, au contraire, dès que le glycogène diminuait.

Le glycogène, dit Carnot, semble être surtout un excitant fonctionnel remarquable. Blumenthal et Wogelmuth ont constaté cette action vis-à-vis de la sécrétion pepsique; Meunier et Blottière, vis-à-vis de la digestion des hydrates de carbone; Laumonier, vis-à-vis des échanges en général, chez les diabétiques.

Mode d'administration et posologie. — On administre le glycogène par voie gastrique, en pilules, en granules ou en solution.

Par voie hypodermique, on peut pratiquer des injections de glycogène, mais elles sont douloureuses.

Les doses sont de 0,10 à 0,20, 0,50 gr. au maximum par jour, d'après de Nittis.

D'après Laumonier, elles doivent être de 1 gr. à 1,50, et même de 2 à 3 gr. dans la tuberculose.

Cachets de glycogène.

Glycogène	5 gr.
Bi-carbonate de soude.	5 gr.

Mêler. — Diviser en 10 cachets. — Deux cachets par jour avant les repas.

Pilules de glycogène.

Glycogène	5 gr.
Gluten frais	Q. S.

Faire 10 pilules. — 5 pilules par jour.

Solution pour adultes.

Glycogène	1 gr. 50
Glycérine pure	10 gr.
Rhum	5 gr.
Eau distillée	35 gr.

Ne pas filtrer, décanter au besoin. — A prendre dans les 24 heures par cuillerées à café.

Solution pour enfants
(dose en rapport de l'âge).

Glycogène	de 0 gr. 20 à 0 gr. 50
Glycérine pure	de 3 gr. à 5 gr.
Eau distillée	de 15 gr. à 30 gr.

Ne pas filtrer, décanter au besoin. — A prendre par cuillerées à café dans les 24 heures.

Élixir de glycogène.

Glycogène	2 gr. 50
Eau distillée	77 gr. 50

Faire dissoudre, filtrer ou décanter, et ajouter :

Glycérine pure	10 gr.
Rhum vieux	10 gr.

Chaque cuillerée à soupe contient 0 gr. 50 de glycogène. — Deux à trois cuillerées à soupe par jour. (Cette préparation peut se conserver trois jours, temps suffisant pour son emploi.)

Solution pour usage externe.

Glycogène	1 gr. 50 à 3 gr.
Glycérine pure	20 gr.
Eau distillée	20 gr.

En badigeonnages et tamponnements, dans les cas de suppuration et de carie.

Nota. — Toute solution de glycogène est naturellement opalescente.

TROISIÈME PARTIE

ORGANOTHÉRAPIE — OPOTHÉRAPIE ANIMALE

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS

Les bases scientifiques de l'opothérapie animale.

L'organothérapie, ou opothérapie animale, consiste dans l'utilisation thérapeutique des différents organes et tissus des animaux à un état tel qu'ils soient encore susceptibles d'exercer sur l'organisme humain des actions pharmacodynamiques spécifiques grâce aux ferments, aux substances élaborées, ou même aux albuminoïdes qui rentrent dans leur constitution et dont l'introduction dans l'économie provoque des réactions fonctionnelles se traduisant par l'excitation ou la suppléance des fonctions normales déficientes.

L'organothérapie est vieille comme la médecine, et l'idée de suppléer à un organe malade par l'ingestion du même organe sain d'un animal chez lequel il présente une particularité quelconque, ou auquel on rattachait une qualité dudit animal, a été acceptée de tout temps. C'est pour cette raison que Chiron fortifiait Achille en lui faisait ingérer de la moelle de lion, que Galien employait le foie de loup dans la jaunisse, que les

Indous utilisaient les testicules de bouc comme aphrodisiaque, que Fernel prescrivait le poumon de renard aux asthmatiques.

Malgré l'évolution de la médecine et les multiples variations de la thérapeutique, l'organothérapie resta toujours en honneur non seulement parmi le peuple, mais parmi le monde médical scientifique, à tel point que les Pharmacopées d'Ettmuller, de Charas, de Lémery renfermaient une foule de préparations opothérapiques et que certaines d'entre elles, plus ou moins modifiées il est vrai, se sont conservées dans les différents Codex jusqu'au jour où, sous l'impulsion des recherches scientifiques suscitées par les travaux de Brown-Séquard et de d'Arsonval, l'organothérapie a été acceptée en bloc par notre Codex sous forme d'*extraits d'organes*.

A l'heure actuelle, l'organothérapie a retrouvé la vogue qu'elle possédait au moyen âge et les médecins prescrivent journellement à leurs malades toutes sortes d'organes, peut-être, parfois, sans indications bien précises.

Les indications thérapeutiques des diverses médications opothérapiques ont été étendues un peu arbitrairement dans ces dernières années sous l'influence de la stimulation déterminée par les brillants résultats thérapeutiques obtenus d'une façon parfois inespérée, mais nos connaissances physiologiques et cliniques s'étendent de jour en jour et donnent à l'organothérapie une base scientifique de plus en plus certaine.

Non seulement on utilise les organes des animaux sains, ou les principes actifs qu'on a pu en isoler, mais on cherche de plus en plus à préparer des humeurs et des extraits d'organes d'animaux chez lesquels on a suscité des réactions défensives. Ces recherches, qui marchent parallèlement avec celles que l'on poursuit sur l'immunisation, permettent d'espérer l'obtention de résultats pratiques encore beaucoup plus remarquables lorsqu'on aura ainsi réalisé, comme le dit Carnot, la domestication des actions physiologiques et des réactions défensives de l'organisme.

L'organothérapie a utilisé pour ainsi dire tous les tissus de l'organisme, mais plus spécialement les organes glandulaires qui, en raison de leurs sécrétions, présentent des indications thérapeutiques mieux déterminées, et ce sont, en définitive, les organes glandulaires qui constituent le fond de l'organothérapie.

On désigne sous le nom de glande une agglomération de cellules épithéliales constituant par leur ensemble un organe chargé de fabriquer une sécrétion, éliminée grâce à un système de canali-

sation particulier, désigné sous le nom de canalicules excréteurs. Telle est la composition d'une glande typique dont le produit s'élimine à l'extérieur.

Le type le plus simple d'une glande est constitué par une rangée de cellules épithéliales reposant sur une membrane fondamentale, qui sépare la couche cellulaire des lymphatiques et des vaisseaux sanguins.

Dès que cette cellule épithéliale s'invagine en doigt de gant, soit à la surface d'une muqueuse, soit à la surface de la peau, on a un modèle encore très simple de glande : la glande tubulaire.

Il ne manque pas d'exemples où la glande persiste sous la forme d'une couche épithéliale uniforme reposant sur une membrane fondamentale, qui la sépare des vaisseaux. Une glande ainsi étalée est représentée par l'épithélium, qui tapisse la surface interne de l'intestin, et elle peut même être considérée comme le type de ces glandes. C'est, en effet, une glande dépourvue de canaux excréteurs et dont la sécrétion est versée directement dans le tube intestinal.

En dehors de ces glandes proprement dites, il en existe d'autres désignées sous le nom de glandes à sécrétion interne, et qui, tout en présentant tous les caractères histologiques d'une glande, ne communiquent cependant pas avec l'extérieur et ne se trouvent en relation avec l'organisme qu'au moyen des vaisseaux sanguins et lymphatiques qu'elles contiennent et de leur système nerveux.

Claude Bernard a été le premier physiologiste qui se soit servi de l'expression *sécrétion interne*. Il écrivait en effet dès 1855, dans ses *Leçons de Physiologie expérimentale*, la phrase suivante : « Chez les animaux, la fonction glycogénique est une sécrétion interne, parce que le glycose se déverse directement dans le sang. Je considère le foie, tel qu'il se présente chez les animaux vertébrés élevés, comme un organe sécréteur double : il semble en effet réunir deux éléments sécrétoires distincts ; il représente deux sécrétions : l'une externe, qui coule dans l'intestin : la sécrétion biliaire ; et l'autre interne, qui se verse dans le sang : la sécrétion glycosique. »

La conception des sécrétions internes n'acquit toute son importance que depuis les retentissantes communications de Brown-Séquard en 1859 sur la valeur thérapeutique des extraits testiculaires.

Ce physiologiste exprima dès cette époque l'idée que tous les tissus éliminent dans le sang une substance quelconque

caractéristique pour chaque tissu et qui a une grande importance pour la nutrition de l'organisme en général.

Kaspar et Frédéric Wolf avaient exprimé auparavant l'idée que, en ce qui concerne la nutrition, chaque tissu se comportait à l'égard de notre organisme comme un organe éliminateur.

Exprimé d'une façon plus générale, ceci signifie que les produits résultant du processus de la nutrition de chaque organe sont parfois éliminés directement et en nature par les émonctoires, mais, quand ils ne représentent pas un produit final de désintégration tel que l'urée, l'eau, l'acide carbonique, ils sont éliminés par un autre organe, qui poursuit leur morcellement et se sert de l'énergie qu'ils sont encore susceptibles de libérer.

Bayliss et Starling ont repris tout récemment cette théorie en créant celle des *hormones*, laquelle d'ailleurs ne contient rien qui ne se trouve déjà dans les théories réunies de Kaspar et F. Wolff, et celle de Brown-Sequard.

Pour qu'un organe quelconque, tel que le centre respiratoire par exemple, puisse fonctionner, il faut qu'il soit mis en branle par un excitant spécifique qui, dans ce cas particulier, est l'acide carbonique du sang ; de sorte que même ce produit d'excrétion représente en somme une sécrétion interne indispensable, puisque, sans elle, il y a apnée.

On arrive ainsi à étendre considérablement le domaine des sécrétions internes puisque tous les produits du métabolisme de tous les organes sans exception peuvent servir, soit à la nutrition, soit simplement à déterminer l'excitation fonctionnelle d'un autre organe.

Si, au point de vue fonctionnel, il ne nous est pas possible de limiter d'une façon précise la notion des sécrétions internes, au point de vue anatomique cette définition est réalisable. En effet, toute glande est constituée par des cellules nettement différenciées. On pourra donc, par l'histologie et à première vue, séparer dans un organe des groupes cellulaires, ne possédant pas à proprement parler de voies d'excrétion, et dont les éléments cependant sécrètent des produits destinés à être versés dans la circulation et à être utilisés par l'organisme.

Les médecins ont beaucoup contribué à attirer l'attention des biologistes sur ces questions d'une importance considérable pour la compréhension des corrélations organiques, et la thérapeutique, d'une part, la pathologie expérimentale, d'autre

part, ont fourni des bases scientifiques à la physiologie proprement dite.

Ne pouvant capter les sécrétions internes, on fait absorber les organes qui les produisent, tandis que pour les glandes à sécrétions externes, nous utilisons soit les sécrétions, soit la glande elle-même.

La raison d'être scientifique de l'opothérapie entière repose dans cette phrase, non prouvée alors, que l'on retrouve dans la *Matière Médicale* de GODEFFROY (1756) : « Les humeurs d'un animal peuvent suppléer à la sécrétion qui ne se fait pas dans celui pour lequel nous empruntons des secours étrangers. »

Les recherches des physiologistes sur les sécrétions glandulaires et celles des médecins sur les syndromes cliniques de ces organes, ont seules permis de vérifier la vérité de cette assertion basée sur des constatations empiriques, et on est, avec HALLION, autorisé à reconnaître à l'opothérapie quatre sortes d'effets qui tantôt sont isolés, dissociés, et tantôt se superposent, s'associent entre eux :

L'opothérapie peut être *substitutive*, c'est-à-dire susceptible de remplacer une sécrétion physiologique déficiente par déviation fonctionnelle ou atrophie d'un organe glandulaire. Tous les extraits opothérapiques peuvent prétendre à jouer un rôle de substitution à l'égard d'une sécrétion interne, mais il est surtout exercé par les préparations des organes qui contiennent un produit de sécrétion stable et en quantité appréciable.

Le plus souvent, l'opothérapie sera *hormostimulatrice* et, en raison des principes spécifiques qu'elle apporte dans l'organisme, elle exerce une action stimulante et réparatrice. HALLION a ainsi synthétisé cette action : « Un extrait d'organe administré à dose convenable exalte électivement, chez le sujet qui le reçoit, les aptitudes fonctionnelles de l'organe du même nom. »

L'extrait d'organe tendrait donc à restaurer fontionnellement et même anatomiquement le tissu qui lui a donné naissance, et des expériences fort curieuses de CARNOT et Mlle DEFLANDRE montrent que ce pouvoir restaurateur peut être encore exalté lorsqu'on utilise des préparations d'organes en voie de croissance ou de régénération.

L'opothérapie peut également être *régulatrice*; elle n'est pas toujours forcément excitatrice, mais dans certains cas, et surtout employée à petites doses, elle exerce une action frénatrice. Ce

pouvoir régulateur ne se montre pas d'une façon constante et son mécanisme ne nous est point encore connu, cependant il faut l'admettre devant l'abondance des faits cliniques.

Enfin l'opothérapie peut être purement *symptomatique* et l'extrait sera employé par le thérapeute non en raison de son action élective, mais comme un médicament chimique possédant des propriétés pharmacodynamiques déterminées, susceptibles d'être utilisées avec avantage pour exercer une action directement opposée à un symptôme morbide particulier.

Les agents de la médication organothérapique, qu'ils soient constitués par les organes frais ou par des produits dérivés (poudres desséchées, extraits divers), doivent leurs propriétés thérapeutiques à un certain nombre de corps, définis pour quelques-uns d'entre eux (exemple : adrénaline), qui doivent être considérés d'ordinaire comme des produits de sécrétion, à des diastases, mais surtout aux albuminoïdes, qui constituent les cellules actives de l'organe considéré, qui possèdent une constitution particulière spécifique et jouent un rôle, soit par elles-mêmes, soit par leurs produits de dédoublement sur le fonctionnement et la rénovation cellulaire de l'organe sur lequel elles agissent.

Le mécanisme de cette action thérapeutique n'est point élucidé ; on peut admettre avec Abderhalden que les produits de dédoublement provenant de la digestion gastro-intestinale forment des groupements moléculaires utilisables pour une rénovation plus active des tissus glandulaires dont les albuminoïdes contiennent ces molécules ; mais cela n'est qu'une hypothèse non vérifiée, qui est cependant fortement étayée par la constatation de l'excitation glandulaire déterminée par ces préparations sur l'organe qui les a fournies.

Les produits opothérapiques ont été tout d'abord utilisés empiriquement par voie gastrique, puis, à la suite des recherches de Brown-Séquard et de d'Arsonval, par voie d'injection hypodermique, après stérilisation.

On a reconnu ultérieurement que la voie hypodermique ne présentait aucun avantage marqué sur la voie gastrique, l'effet thérapeutique étant d'ordinaire obtenu avec la même intensité et ne différant que par son apparition moins rapide, ce qui ne constitue pas à proprement parler un inconvénient puisque les modifications fonctionnelles recherchées ne se produisent que lentement et d'une façon progressive. De plus, étant donnée la nature colloïdale de ces préparations, la stérilisation à la bou-

gie n'était pas sans présenter des inconvénients, une certaine quantité de principes actifs pouvant être retenue pendant la filtration. Aussi, malgré le maintien au Codex d'extraits d'organes injectables, ceux-ci sont de plus en plus délaissés, surtout depuis qu'on a attiré l'attention sur la possibilité pour tous les albuminoïdes injectés de déterminer la production d'anticorps et de provoquer l'anaphylaxie ou des actions cytotoxiques, qui ne se montrent jamais par leur ingestion.

On utilise donc presque uniquement les organes frais ou desséchés et quelques extraits partiels qui tendent également de plus en plus à disparaître.

Préparation des agents opothérapiques.

Les animaux qui servent à la préparation des produits opothérapiques sont tous des animaux domestiques sacrifiés dans les abattoirs des grandes villes, où ils sont soumis à une inspection vétérinaire sérieuse. Tous les animaux, bœufs, veaux, moutons, porcs, chevaux, peuvent être utilisés ; mais cependant, suivant les organes récoltés, l'une ou l'autre de ces espèces sont employées de préférence.

Il n'existe, à l'heure actuelle, sauf peut-être pour la glande thyroïde et pour les capsules surrénales, aucune étude scientifique comparative permettant de déterminer avec certitude quelle espèce animale est susceptible de fournir le produit opothérapique le plus actif.

D'après Baumann, la glande thyroïde du mouton serait plus active que celle des autres animaux, et celle des moutons dits prés-salés, élevés dans des pâturages balayés par les vents de mer, paraît être encore plus active, l'iode qu'ils absorbent en plus grande quantité constituant un activateur de la sécrétion interne.

Des recherches de Battelli ont montré que les capsules surrénales du bœuf sont très riches en adrénaline, mais elles sont souvent malades et on leur préfère celles du mouton.

L'ovaire provient presque toujours de la brebis, le corps jaune de la truie, la glande interstitielle du porc. Cet animal omnivore est le plus utilisé et fournit le foie, le rein, l'estomac, l'intestin qui servent aux préparations opothérapiques.

Le plus souvent, il y a avantage à utiliser des animaux adultes ; les jeunes ne sont préférés que pour certaines prépa-

rations spéciales : estomac de veau, thymus, moelle osseuse.

Les animaux doivent toujours se trouver en état de parfaite santé et avoir été convenablement nourris pendant les jours qui précèdent leur mort. Dans certains cas, il est même avantageux de les sacrifier pendant une période de digestion pour obtenir des organes en plein fonctionnement physiologique. C'est ainsi que nous avons remarqué dernièrement que des porcs de provenance étrangère, sacrifiés après un voyage assez long, fournissaient des organes peu riches en ferments et, en particulier, des pancréas très peu actifs.

Carnot a préconisé l'emploi d'animaux préparés soit par une opération, soit par injection, pour obtenir une exaltation du pouvoir thérapeutique des organes ou une hyperactivité des sécrétions ; ce sont actuellement des méthodes de laboratoire, fort intéressantes, mais qui ne peuvent devenir des méthodes industrielles.

Les organes, recueillis aussi aseptiquement que possible dans les abattoirs, peuvent être consommés *frais*, soit légèrement grillés superficiellement, soit pulpés au couteau ou sur une râpe fine et mis en suspension dans un liquide tiède aromatique et sapide, tel que le bouillon, le jus de pruneaux, ou enrobés dans de la confiture ou du miel.

Pour certains organes, on a préconisé l'emploi de macération de pulpe dans du sérum physiologique, cette solution étant ultérieurement administrée soit par la voie gastrique, soit le plus souvent par voie rectale.

Ces organes absorbés frais possèdent l'avantage d'être à un état aussi voisin que possible de celui dans lequel ils se trouvent chez l'animal vivant, en plein fonctionnement, mais ils doivent être consommés le plus rapidement possible après leur récolte, car nous savons que les phénomènes d'autolyse, se traduisant tout d'abord par l'acidification des tissus, commencent immédiatement après la mort et se poursuivent avec rapidité, surtout dans les organes glandulaires dont les constituants présentent une labilité toute particulière. Aussi, l'utilisation des organes frais ne peut-elle être recommandée que dans des circonstances tout à fait spéciales, dans les hôpitaux des grandes villes, les malades isolés ne pouvant se les procurer dans des conditions de fraîcheur et de sécurité convenables.

Le plus souvent les organes utilisés en opothérapie sont recueillis dans les abattoirs des grandes villes par un personnel spécial, ayant l'habitude de ce travail et l'effectuant avec soin

pour le compte des fabricants, sous la surveillance des vétérinaires.

Une organisation spéciale est absolument nécessaire pour obtenir des produits de grande fraîcheur, et seules les maisons importantes sont susceptibles de supporter les frais nécessités par ces manipulations et le transport rapide à l'usine dans des récipients maintenus à basse température.

Dès leur arrivée à l'usine, les organes sont lavés avec une solution de sérum physiologique, et dans certains cas on pratique même un lavage vasculaire de l'organe lorsque, comme le foie, il est riche en sang. Ils sont ensuite pulpés dans des broyeurs spéciaux après avoir été débarrassés à la main du tissu conjonctif, de la graisse, des ligaments, des gros vaisseaux.

Ces pulpes, excessivement altérables, sont recueillies dans des récipients, stérilisés au préalable, et maintenus à basse température, puis soumises à des traitements divers, suivant la préparation désirée. Elles servent à la préparation de poudres sèches (extraits totaux, comme Byla les dénommait dès 1905), de sucs, soit par expression, soit par exolyse, d'extraits partiels.

Poudres d'organes. Extraits totaux. — Le Codex actuel donne pour les poudres d'organes le mode opératoire suivant : « Divisez et pulpez les organes après les avoir essuyés entre plusieurs doubles de papier de soie stérilisé. Etalez en couche mince dans une cuvette peu profonde la pulpe ainsi obtenue et desséchez-la dans le vide, en présence d'acide sulfurique ou à l'abri de l'air dans une étuve dont la température ne dépassera pas 40°. Pulvérisez et passez au tamis n° 26. »

« Lorsque le tissu de l'organe contiendra des matières grasses dont il n'aura pas été possible de se débarrasser mécaniquement, il sera nécessaire pour les éliminer de traiter par l'éther la pulpe desséchée. Lorsque les dernières traces de ce dissolvant seront évaporées à l'air libre, pulvérisez la pulpe et tamisez. Cette opération facilite la conservation du produit. »

Les nombreuses recherches que nous avons exécutées depuis plus de dix ans pour arriver à l'obtention de produits opothérapiques actifs et de bonne conservation nous ont conduits à faire construire un appareillage assez compliqué pour obtenir rapidement dans le vide et à basse température la dessiccation de nos pulpes d'organes. Dans ces dernières années, on a décrit un certain nombre de dispositifs spéciaux qui ne présentent

aucune caractéristique digne d'être retenue. Ils sont basés sur l'utilisation rationnelle du vide profond, que nous employons depuis de longues années déjà, et sur l'extraction et la condensation accélérées des vapeurs produites par la déshydratation des pulpes.

Certains auteurs ont préconisé l'emploi des basses températures et même le travail à 0° pour la dessiccation des organes. Il est intéressant, au point de vue de la conservation de l'activité des produits, de ne pas dépasser 20°, mais il ne faut pas descendre au-dessous de 7° à 8° pour travailler le plus rapidement possible, et il est plutôt nuisible d'opérer à 0° ; les expériences de Raphaël Dubois, de Guignard, de Heckel ont montré que, par le gel des tissus, on provoque assez facilement des réactions chimiques, qui sont susceptibles d'en modifier sensiblement les constituants et, par conséquent, l'activité.

En ce qui concerne le lavage des pulpes à l'éther, il faut en user avec grande prudence et se souvenir que l'éther du commerce n'est pas un dissolvant neutre, et que les impuretés qu'il renferme lui communiquent souvent un pouvoir oxydant énergique. Il faut donc utiliser uniquement des éthers spécialement rectifiés et rigoureusement neutres.

Non seulement le lavage à l'éther enlève les graisses, mais il dissout aussi les lipoïdes qui dans un certain nombre de cas, pour la thyroïde par exemple, doivent être éliminés pour obtenir un produit non toxique, alors que pour d'autres préparations, comme celles de foie ou de moelle osseuse, ils doivent être, au contraire, précieusement conservés intacts.

Il y a également lieu d'insister sur la manière dont sont pulvérisées les poudres d'organes; il faut éviter avec grand soin tout échauffement et employer pour cette opération des moulins à boulets construits spécialement.

La conservation des poudres d'organes doit également être l'objet de soins constants : les appareils, flacons, machines à comprimer, etc., doivent être stérilisés à chaque opération pour éviter toute contamination qui déterminerait rapidement l'altération du produit. Carnot indique que l'on rencontre souvent dans le commerce des poudres d'organes prenant au bout de quelque temps une odeur désagréable; il faut les rejeter d'une façon absolue car leur ingestion est susceptible de déterminer des accidents.

Le plus souvent les poudres sont administrées sous forme de pilules encapsulées dans une enveloppe insoluble dans le

suc gastrique, mettant en liberté, seulement dans l'intestin, le produit opothérapique.

Ces deux formes pharmaceutiques sont de beaucoup préférables aux cachets dont l'enveloppe est hygroscopique.

Il faut se souvenir, en effet, qu'un produit convenablement déshydraté au maximum se conserve parfaitement et que pour qu'il puisse être contaminé par une culture microbienne il faut qu'il contienne une certaine quantité d'humidité.

Extraits aqueux. — Les extraits aqueux du Codex doivent être préparés de la façon suivante :

« Divisez et pulpez les organes rapidement. Prenez ensuite :

Pulpe fraîche d'organe.	100 gr.
Eau stérilisée et saturée de chloroforme. . .	200 gr.

« Faites macérer dans un flacon pendant vingt-quatre heures en agitant fréquemment; versez le tout sur un tamis, exprimez légèrement et recueillez le liquide qui s'écoule.

« Mettez une seconde fois la pulpe en contact avec :

Eau distillée et saturée de chloroforme. . .	100 gr.

« Après douze heures de macération, exprimez et réunissez ce nouveau liquide au premier. Evaporez, ensuite, à l'abri des poussières de l'air et à une température qui ne doit pas dépasser 40°, jusqu'à consistance d'extrait ferme.

« Toutes ces opérations peuvent, avec avantage, être faites à froid, dans le vide et en présence d'acide sulfurique. »

Nous pourrions répéter pour cette préparation ce que nous avons indiqué à propos de la dessiccation des pulpes.

Du reste, ces extraits aqueux sont peu utilisés actuellement; les rendements ne sont pas intéressants et les propriétés thérapeutiques ne paraissent pas supérieures, au contraire, à celles des poudres d'organes. Leur conservation est difficile à garantir en raison de la quantité d'eau qu'ils retiennent encore, lorsqu'ils ont la consistance d'extrait ferme. Il vaudrait mieux les déshydrater complètement.

On a également utilisé comme dissolvants des solutions de sérum physiologique ou des solutions de chlorure de sodium à 10 °/₀ pour solubiliser les globulines des organes (foie en particulier).

Gilbert et Carnot ont préparé des extraits alcalinisés à 5 °/₀ de carbonate de soude pour obtenir la dissolution des nucléo-albumines.

Ce furent des essais isolés.

Sucs organiques. — Les véritables sucs organiques sont ceux qui sont obtenus par extraction directe des constituants liquides des tissus.

La méthode de Buchner et Hahn est de beaucoup la meilleure; en tout cas, elle permet l'extraction de substances véritablement actives. Ces auteurs mélangent la pulpe d'organe à du sable, ou à de la poudre de quartz, dans un mortier; le tout est mis dans un linge spécial et soumis à une pression d'au moins 500 atmosphères pendant plusieurs heures, sous une presse hydraulique. La poudre inerte qu'on ajoute doit être en telle quantité qu'elle forme avec la masse organique une masse semi-fluide assez consistante. Malheureusement, les substances inertes ajoutées retiennent une partie des substances actives et des ferments.

Cette opération peut être pratiquée industriellement, et Rowland, Wolf-Eisner, H. Meyer ont construit différents appareils permettant le travail sur de grosses quantités.

Tous les extraits liquides ainsi préparés sont absolument inconservables, car, même avec une préparation conduite aseptiquement depuis le commencement jusqu'à la fin, les colloïdes contenus dans ces extraits, de nature extrêmement labile, subissent une évolution qui aboutit à des précipitations. Or, ces coagulations aseptiques entraînent souvent la précipitation des substances opothérapiquement actives.

Aussi avons-nous cherché à réaliser l'obtention de ces sucs en utilisant les procédés d'osmose et d'exolyse que l'on peut réaliser en mettant en contact les tissus pulpés avec des dissolvants rigoureusement neutres. Le principe de leur fabrication repose sur d'anciennes expériences de R. Dubois et de Dastre, qui avaient été réalisées en vue d'élucider quelques points de physiologie générale; elles paraissaient dénuées d'applications pratiques, mais les recherches minutieuses de l'un de nous lui ont permis l'obtention de sucs cellulaires renfermant à la fois les diastases, les albuminoïdes et les autres substances spécifiques des tissus des divers organes. Ces sucs cellulaires, qui, par addition de glycérine, correspondent à leur poids d'organe frais, constituent des médicaments actifs; ils se conservent

sans altération pendant de longs mois grâce à la présence de cette glycérine.

Ils s'emploient uniquement par voie gastrique et ne doivent pas être confondus avec les extraits glycérinés pour injections hypodermiques.

Extraits glycérinés. — Les extraits glycérinés furent les premières préparations opothérapiques employées; ils ont donné les résultats thérapeutiques qui ont permis à Brown-Séquard et à d'Arsonval de fixer les bases de l'opothérapie scientifique.

La glycérine pénètre facilement les tissus, les déshydrate, dissout facilement les diastases, et, grâce à ses propriétés antiseptiques, empêche le développement des bactéries dans les milieux où elle se trouve en quantité suffisante.

Les extraits glycérinés obtenus avec les pulpes d'organes sont des produits transparents, colorés par l'hémolyse des globules rouges qui se trouvent encore dans les tissus, de saveur sucrée et agréable au goût. Ces préparations ont été surtout utilisées en injections hypodermiques après stérilisation à la bougie sous pression d'acide carbonique d'après le procédé de d'Arsonval. Ces injections sont douloureuses; de plus, la glycérine possède une action propre sur le muscle, elle est susceptible de déterminer des phénomènes d'excitation médullaire et parfois même, à fortes doses, de l'hémolyse et de l'hématurie.

Ces extraits ne sont plus employés que rarement en injections.

Extraits par action des sucs digestifs. — Cette méthode est basée sur l'idée que les principes opothérapiques ne sont pas altérés par les ferments protéolytiques, ce qui, d'ailleurs, n'est pas encore rigoureusement prouvé.

On solubilise par digestion artificielle les glandes et les tissus qu'on veut préparer, et on obtient de la sorte des peptones pepsiques, pancréatiques ou papaïniques.

La papaïne a été utilisée par Dastre et Floresco. Lambert a montré que la rate traitée par la papaïne fournit un produit riche en lipase, lactase et diastases diverses.

Gilbert, Carnot et Choay ont utilisé pour le foie la formule suivante : Quatre parties de foie sont mélangées avec une partie

de poudre de pancréas dans une solution de carbonate de soude à 3 °/₀. On fait digérer à 50°, puis on centrifuge et on concentre dans le vide jusqu'à dessiccation.

On peut également réaliser des extraits digérés en milieu acide. Cette méthode, d'après CARNOT, serait souvent fort commode et lui aurait donné de très bons résultats; mais, si ce procédé peut présenter dans certains cas exceptionnels quelques avantages, la plupart du temps c'est une manipulation douteuse, puisqu'on ne sait pas si les portions actives de l'organe se trouvent dans la partie peptonisée ou dans le dépôt insoluble formé de nucléo-albumines ; il est donc nécessaire d'administrer aussi bien la poudre dissoute que la partie précipitée.

Il est donc beaucoup plus simple de fournir la préparation sèche obtenue par la méthode décrite précédemment.

Extraits divers. — On a proposé des extraits *alcooliques* : ce sont des préparations peu sûres et tout à fait incomplètes. En réalité, il n'existe pas de recherches suffisantes sur la question, et c'est la compliquer singulièrement que de vouloir remplacer un produit opothérapique, tel qu'un organe total, pour lequel on ne sait déjà pas exactement quelles sont les parties actives, par un extrait sur la constitution duquel on n'est nullement fixé.

Nous pouvons faire les mêmes objections aux extraits *éthérés*, *huileux*, etc. Nous ne parlons évidemment pas des cas particuliers où l'on veut extraire d'un organe des lipoïdes, et où il faut nécessairement employer les solvants appropriés.

On peut dire que, d'une manière générale (sauf dans certains cas où l'on est obligé d'extraire des produits nocifs, tels que les toxines et les lipoïdes de la thyroïde, ou lorsqu'il s'agit de préparer un produit possédant une action spéciale, distincte de celle de l'organe total, tels que les lipoïdes, les corps jaunes de l'ovaire, l'adrénaline, etc.), le procédé le meilleur de tous est celui qui permet de fournir l'organe en entier, aussi peu altéré que possible, avec le minimum de manipulations.

C'est pour cette raison que les poudres d'organes ou extraits totaux et les sucs normaux (exolysés) sont presque seuls utilisés à l'heure actuelle.

Observations générales sur la préparation des produits opothérapiques.

Les diverses manipulations effectuées pour l'obtention des produits opothérapiques doivent être réalisées dans le minimum de temps, à l'abri de l'air et de la lumière pour éviter toute oxydation, avec des dissolvants neutres et aussi peu coagulants que possible et dans des conditions d'asepsie, que l'on arrive à réaliser seulement par une surveillance continue du personnel.

Les produits opothérapiques ne valent qu'autant que leur fabrication est parfaite.

Toutes les tentatives de stérilisation, de pasteurisation, de tyndallisation, d'addition d'antiseptiques quels qu'ils soient, ont été abandonnées, car on a rapidement constaté que ces opérations diminuent plus ou moins ou même détruisent complètement la valeur thérapeutique des produits.

Il faut toujours se souvenir que les conditions d'activité des ferments contenus dans les organes dépendent en grande partie de leur liaison plus ou moins intime avec les albuminoïdes qui leur servent de support, et que ceux-ci possèdent une labilité d'autant plus considérable qu'ils possèdent une action pharmacodynamique plus intense. D'autre part, rappelons que nous ne connaissons pour ainsi dire pas quelles sont les parties actives d'une préparation opothérapique, et que, par conséquent, il faut l'administrer dans un état aussi voisin que possible de celui sous lequel elle se trouve dans l'économie normale. C'est ainsi qu'elle pourra exercer les propriétés spécifiques de suppléance ou hormonostimulatrice des organes eux-mêmes.

CHAPITRE II

OPOTHÉRAPIE HÉMATIQUE

De tous temps, l'opothérapie hématique a été utilisée et les peuplades sauvages actuelles boivent encore, comme leurs ancêtres, le sang des animaux.

Au moyen âge, on attribuait au sang des divers animaux des propriétés thérapeutiques spéciales en rapport avec quelques-unes de leurs qualités biologiques. L'ingestion du sang d'animaux fraîchement tués dans les abattoirs était encore pratiquée au milieu du siècle dernier; cette pratique est à l'heure actuelle abandonnée et on lui a substitué l'ingestion de préparations à l'hémoglobine. Nous avons parlé de cette substance antérieurement et nous ne nous occuperons que de la partie liquide du sang, du *sérum*.

Ce sérum peut être soit du sérum normal, soit du sérum intéressant la sécrétion interne de certains organes, soit du sérum d'animaux préparé et contenant des substances qui doivent faire défaut chez l'animal normal, soit même celui d'animaux chez lesquels on a cherché à produire la régénération de certains organes.

Enfin, on a utilisé le sérum d'animaux ayant réagi à des inoculations antérieures de bactéries, de toxines, de corps cellulaires, de diastases et dans lequel se sont développées des substances immunisantes.

Nous ne nous occuperons point de ces derniers, la sérothérapie étant hors du cadre de ce volume.

Le sérum sanguin est le liquide clair recueilli lorsqu'on a laissé le sang se coaguler. On se sert de sérum liquide ou de sérum sec.

Composition chimique. — Le sérum des mammifères renferme un taux élevé de matières albuminoïdes ; entre 55 et 84 gr. par litre, d'après Hammarsten. On distingue parmi les albuminoïdes du sérum des sérumalbumines, des sérumglobulines et des nucléo-protéides.

Dans ces dernières années, l'étude physico-chimique du sang a été faite par un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels Iscovesco, qui substitue aux anciens groupements chimiques les groupements physico-chimiques.

Cet auteur reconnaît l'existence dans le sérum d'une seule globuline électro-négative, d'une albumine électro-négative et d'une autre albumine électro-positive, le sérum différant, d'après lui, du plasma, en ce qu'il ne contient pas la globuline positive qui existerait dans ce dernier. La coagulation ne serait que la précipitation d'un complexe irréversible formé par la globuline positive et la globuline négative qui existe en grand excès dans le plasma, de sorte qu'il en reste une certaine quantité dans le sérum après la coagulation.

Le sérum contient, en outre, un nucléo-protéide qui a été étudié d'abord par Pekelharing.

En dehors de ces substances azotées coagulables, il existe dans le sérum des substances azotées non coagulables, telles que des albumoses, peptides et acides aminés, qui constituent un premier groupe de substances normales.

Un autre groupe est constitué par les produits du métabolisme azoté, tels que l'urée (0,32 à 1 gr. par litre), la créatine, l'acide urique, l'acide hippurique, l'ammoniaque, l'indoxyl, etc. Elles se trouvent dans le sérum en proportions variables suivant l'alimentation et les différents états normaux ou pathologiques.

Parmi les substances non azotées qui existent dans le sérum, il faut citer :

Les *hydrates de carbone*, représentés par le sucre du sang (1 à 2 gr. par litre) ; le glycogène, d'après Dastre, ne se trouve que dans les leucocytes et non dans le sérum ; les acides glycuroniques, d'après Lépine et Boulud, s'y trouvent en certains cas en grande quantité ;

Les *lipoïdes*, dont la quantité varie beaucoup d'après la nourriture. Ces lipoïdes sont représentés surtout par les éthers de la cholestérine, et, en plus petite quantité, par la lécithine.

Hurthle a montré que la cholestérine se trouve surtout sous forme d'éther oléique et palmitique, mais Letsche a indiqué

qu'on trouve aussi de la cholestérine pure. Cette question, actuellement à l'ordre du jour, est encore trop controversée; Gérard, Chauffard et Grigaut, Iscovesco ont publié une série de recherches non concordantes, et leurs interprétations demandent à être appuyées par de nouvelles expériences.

On trouve aussi des *graisses neutres*, des acides gras et des savons, de la glycérine (Nicloux). On a remarqué que, lorsqu'on laisse le sérum pendant quelque temps au repos, la quantité d'extrait éthéré augmente.

Le sérum contient aussi des pigments, qui appartiennent au groupe des lipochromes ou lutéines. Iscovesco a montré que ces pigments sont tous électro négatifs, contrairement à l'hémoglobine qui est électro-positive.

Gilbert, Herscher et Posternak, de même que Ranc, ont montré qu'à l'état normal il existe de la bilirubine dans le sang, mais en très petite quantité.

On peut trouver dans certains états pathologiques : des corps acétoniques dans le diabète, de l'acide oxalique dans la goutte, de l'acide lactique après du surmenage musculaire, etc.

Ferments du sérum. — Le sérum sanguin est extrêmement riche en ferments et antiferments. On y a décrit, en dehors du fibrin-ferment et des ferments glycolytique et lipolytique, un grand nombre d'autres, parmi lesquels nous énumérerons les ferments protéolytiques et les antiferments. A l'état normal, le ferment est masqué par la présence, en bien plus grande quantité, de l'antiferment.

On connaît l'action antitrypsique du sérum. D'après Delezenne, cependant, l'antiferment du sérum n'est pas une antitrypsine, mais une antikinase.

Lorsqu'on arrive par un moyen quelconque à détruire l'antiferment du sérum, on peut mettre à jour les propriétés digestives du sérum. C'est ainsi que Delezenne et Pozerski ont montré que du sérum, traité préalablement par du chloroforme, acquiert la propriété de digérer la gélatine.

Sachs a pu obtenir artificiellement dans le sang une antipepsine, et Achard une antitrypsine.

Le sérum contient aussi des ferments coagulants, de l'amylase et de l'invertase, des oxydases, peroxydases et catalases, une salicylase, etc.

Signalons encore, bien que ce soit en dehors de notre sujet, l'existence dans le sérum de toute une série de sub-

stances spécifiques dont l'étude commence à être faite depuis quelques années, telles que les hémolysines, les agglutinines, les opsonines, etc.

Propriétés physiologiques du sérum. — Le sérum possède une toxicité très différente, suivant qu'il provient de l'animal même auquel il est injecté ou d'un animal d'une autre espèce. La toxicité des différents sérums vis-à-vis des animaux de laboratoire a été établie par Roger, mais elle ne l'a point été pour l'homme d'une façon complète. On admet que le sérum de cheval n'est pas pratiquement toxique pour l'homme, même par voie intraveineuse. C'est, du reste, le seul sérum qui soit couramment employé; ceux d'âne, de mouton, de chèvre, de lapin sont également peu toxiques, mais d'emploi plutôt exceptionnel.

On a cependant, à la suite de l'emploi de sérum de cheval, constaté des accidents : *immédiats*, caractérisés par de l'angoisse, de la dyspnée, une tendance à la syncope; *tardifs*, caractérisés par de l'urticaire, des douleurs articulaires, de la céphalée, de la fièvre, de l'albuminurie; l'ensemble de ces symptômes constitue la *maladie du sérum*, bien étudiée par Pirket et Schik.

Enfin, il faut signaler les *accidents anaphylactiques*, qui surviennent lorsqu'on injecte à plusieurs reprises un même sérum, et qui sont déterminés par la sensibilisation de l'organisme par l'injection antérieure. Ces accidents ont été surtout étudiés par Arthus et Ch. Richet.

Le sérum normal détermine une excitation générale vis-à-vis des différents éléments cellulaires. Il agit, en particulier, sur les leucocytes. Les recherches de Metchnikoff, de Wright ont démontré la présence, dans le sérum normal, de substances exaltant la phagocytose, qui sont susceptibles de se développer avec une intensité remarquable chez les animaux immunisés; on les désigne sous le nom d'*opsonines*.

Carnot et Mlle Deflandre ont également constaté que le sérum normal stimule la formation des hématies, et que cette propriété est accrue après une saignée antérieure.

Des expériences pratiquées sur le cœur isolé montrent que le sérum possède une action excitante sur le cœur lui-même.

Des injections de sérum normal déterminent toujours une euphorie particulière et une stimulation générale des combustions organiques et de la nutrition générale.

Indications thérapeutiques. — En raison de ces différentes propriétés, le sérum sanguin a été utilisé dans le traitement des différentes anémies, contre les hémorragies et pour susciter la mise en œuvre des processus de défense de l'organisme contre diverses infections.

Les injections de sérum ont fourni à Carnot d'excellents résultats dans les *anémies* post-hémorragiques ou consécutives aux maladies infectieuses, telles que la fièvre typhoïde, la tuberculose, ou dans les anémies toxiques (saturnine, oxycarbonée); il employait surtout le sérum hémopoïétique obtenu chez des animaux en pleine crise hématique de régénération.

Dans certains cas de chlorose, d'anémie pernicieuse, il a pu également constater une rénovation globulaire rapide, mais les résultats furent inconstants et le sérum ne paraît agir qu'en donnant un coup de fouet à l'hémopoïèse, lorsque les organes hémopoïétiques sont susceptibles de réagir à l'excitant que constitue le sérum.

L'emploi du sérum normal dans le traitement des *hémorragies*, et spécialement dans l'hémophilie, est dû surtout aux recherches de P. E.-Weil. Il a réussi à arrêter des hémorragies locales par pansement au sérum. Depuis, un grand nombre d'auteurs ont signalé les avantages de ces pansements au sérum dans des hémorragies en nappe (Clunet), des gingivorragies (Perthes), des métrorragies.

P. E.-Weil et Broca ont préconisé les injections préventives de sérum dans les états hémorragiques à la dose de 10 à 20 cm^3. On s'est servi de sérum frais et même de sérum antidiphtérique non chauffé.

Launois et Claret ont obtenu par injection de sérum l'arrêt d'hémoptysies; dans certains cas d'ulcère de l'estomac, l'absorption de 10 à 20 cm^3 a fait cesser les douleurs gastriques, et le nombre des globules rouges a augmenté rapidement.

Dans les *infections*, le sérum de cheval a été utilisé par R. Petit pour provoquer l'exagération de la leucolyse et exciter la vitalité et la prolifération des tissus avec lesquels il se trouve en contact. Les résultats ont été très satisfaisants dans le pansement des brûlures, des plaies septiques, dans les péritonites localisées ou généralisées, dans les affections utérines.

Petit utilise à la fois le sérum liquide et le sérum sec en poudre.

Il faut enfin signaler les améliorations obtenues parfois à la suite de l'injection de sérum normal dans quelques maladies

infectieuses comme l'érysipèle, la pneumonie, les angines aiguës, la scarlatine. On a indifféremment, dans un cas, utilisé le sérum normal ou le sérum antidiphtérique.

Préparations et doses. — Nous ne nous occuperons ici que du sérum normal, les sérums préparés sortant tout à fait du cadre de notre travail.

Le sérum normal peut être employé liquide ou sec.

Le sang est recueilli aseptiquement, généralement chez le cheval, le bœuf ou l'âne; il est pris dans la jugulaire au moyen d'un trocart ajusté à un tube de caoutchouc et communiquant avec un récipient, le tout préalablement stérilisé. On laisse le sang coaguler dans un endroit frais pendant vingt-quatre heures, on décante le lendemain et on prélève aseptiquement le sérum seul.

Lorsqu'on veut dessécher le sérum, il faut faire cette opération rapidement, dans le vide et à basse température. On obtient ainsi une poudre jaune ambrée, qui peut se conserver indéfiniment.

On peut appliquer ce sérum localement, en pansements, ou l'employer par voie gastrique; dans ce cas, les doses doivent être doublées ou triplées, car l'activité est diminuée, mais non abolie.

Le sérum peut être administré sous forme d'injections hypodermiques; dans ce cas, il s'agit généralement de sérums spéciaux, tels que le sérum hémopoïétique de Carnot, le sérum éthyroïde, et de tous les sérums médicamenteux tels que le sérum antidiphtéritique, etc.

CHAPITRE III

OPOTHÉRAPIE SPLÉNIQUE

La rate est une glande vasculaire sanguine, dont les fonctions, encore très mal connues, semblent se rattacher à l'hématopoïèse.

Elle n'existe pas chez les invertébrés, mais est constante chez presque tous les vertébrés.

Elle occupe dans l'abdomen l'hypocondre gauche, où elle est maintenue en position par un certain nombre de replis du péritoine.

Elle est dépourvue de canal excréteur, et les produits qu'elle sécrète sont déversés directement dans le sang.

Le poids moyen de la rate chez l'homme est de 180 à 200 gr., mais, dans divers états pathologiques, son poids varie depuis 80 gr. jusqu'à 4 kg.

La rate est constituée par une enveloppe fibreuse, de la face interne de laquelle se détachent une multitude de prolongements trabéculaires qui se portent vers l'intérieur de l'organe. Ces trabécules, qui contiennent des vaisseaux, finissent par se résoudre en une suite de cavités ou aréoles.

Les espaces aérolaires sont comblés par une masse couleur lie de vin, sur laquelle tranchent des corpuscules blanchâtres, tantôt allongés, tantôt sphériques, de 1/4 à 1/2 mm. de diamètre, visibles à l'œil nu.

La masse fondamentale est désignée sous le nom de *pulpe* ou boue splénique. Les corps arrondis sont les *corpuscules de Malpighi*. On trouve dans la pulpe blanche formée par les corpuscules de Malpighi les diverses cellules de la série blanche et

surtout des lymphocytes, tandis que dans la pulpe rouge on trouve des éléments chargés d'hémoglobine, dont les uns sont normaux et les autres en voie de destruction.

Composition chimique. — La rate renferme normalement environ 12,5 °/₀ de sang ; cette quantité peut varier beaucoup et influence, par conséquent, les résultats des analyses chimiques de l'organe.

La rate contient, en moyenne, 78 °/₀ d'eau. La substance sèche est constituée par environ 5 °/₀ de substances inorganiques et 11 à 14 °/₀ de graisse.

On n'a pas encore de notions très précises sur les substances albuminoïdes contenues dans la rate.

En dehors des albumines solubles semblables à celles du sang, on a isolé une protéine précipitable par l'acide acétique ; le précipité ainsi obtenu contient non seulement une substance albuminoïde riche en phosphore et en fer, mais aussi de la cholestérine et de la graisse qu'on peut séparer par l'éther.

Levene et Mendel ont étudié les nucléo-protéides de la rate. Kossel a trouvé 0,6 à 0,9 d'acide nucléino-phosphorique dans la rate fraîche de cheval et, dans cet acide, il a retiré par hydrolyse une base : la *thyonéine*.

En dehors des albuminoïdes, on a trouvé dans la rate des acides gras volatils, tels que les acides formique, acétique, butyrique, des acides lactique et urique.

En outre, on y rencontre des graisses neutres, de la cholestérine, du glycogène, des pentoses, de la jécorine, de l'inosite, de la leucine, de la tyrosine, de l'arginine, de l'urée.

La rate vivante ne renferme ni albumoses ni peptones.

La rate est peut-être, de tous les organes, celui qui est le plus riche en fer. L'analyse des cendres donne, en moyenne, 2,18 °/₀ de chlorure de sodium, 0,12 de chaux, 0,096 de magnésium, 0,48 de fer, 1,22 de phosphore et 1,31 de soufre.

La rate contient, d'après Hedin, deux ferments protéolytiques, dont l'un est désigné sous le nom de *spléno-α-protéase*, agissant en milieu alcalin, et l'autre, la *spléno-β-protéase*, qui n'agit qu'en milieu acide.

Ces deux ferments sont combinés avec la nucléo-albumine et existent sous deux formes : l'une soluble et l'autre insoluble dans une solution faible d'acide acétique.

Il existe dans le sérum sanguin un *antiferment* agissant contre l'α-protéase, mais non contre la β-protéase.

La rate contient des *désamidases*. Elle est capable de dégrader l'asparagine, la glutamine, la glucosamine et l'acide urique. La rate semble ne pas avoir le pouvoir de détruire l'ammoniaque qu'on trouve toujours en quantité appréciable dans cet organe.

Parmi les ferments de la rate, les plus intéressants sont ceux qui participent au métabolisme des nucléines. JONES et SCHITTENHELM ont montré qu'il existe deux ferments de ce genre, l'un, qui est une *désamidase* vraie, transformant les aminopurines en oxypurines, l'autre, constitué par une *uricase* qui transforme l'oxypurine en acide urique.

La rate contient également une véritable peroxydase et une lipase.

NOBÉCOURT et MERKLEN ont montré que la rate est capable de dédoubler le salol. CIACCIO y a trouvé une entérokinase.

La rate, enfin, semble être le siège de la formation de toute une série de substances encore fort mal connues, mais qui doivent jouer un grand rôle dans l'immunité.

Fonctions de la rate. — Ainsi que nous l'avons déjà indiqué, nous ne connaissons pas d'une façon absolument certaine les fonctions de la rate. Nous savons que les sujets dératés peuvent vivre des années sans présenter de troubles appréciables. Cependant, VAQUEZ et HARTMANN ont signalé, à la suite de splénectomie, une diminution du nombre et de la valeur respiratoire des hématies et une augmentation du nombre des globules blancs, modifications qui disparaissent, d'ailleurs, au bout de huit à neuf semaines. Des ablations faites sur des animaux jeunes n'ont déterminé aucun trouble de la croissance.

Les modifications temporaires du sang, dues aux splénectomies, ont fait penser qu'il existait dans l'organisme de nombreux organes vicariants, tels que les ganglions lymphatiques, la moelle rouge des os.

Dans la pulpe splénique, on voit des cellules qui sont considérées comme des leucocytes ayant englobé dans leur protoplasma des fragments d'hématies; de plus, le sang de la rate posséderait des propriétés hémolytiques. La pulpe splénique contient, d'autre part, comme nous l'avons vu plus haut, une quantité de fer double de celle que renferme le sang. Elle se comporte donc comme si elle retenait le fer de l'hémoglobine des hématies détruites.

On rencontre dans l'aire vasculaire péri-embryonnaire de la rate des hématies primaires se divisant par karyokinèse (Bizzozero et Salvioli). Il semble donc qu'il existe un certain nombre de raisons pour attribuer à la rate un rôle dans la production et la destruction des hématies.

On a prétendu également que la rate fabriquait une substance qui, déversée dans le sang et conduite au pancréas, déterminait la transformation du *trypsinogène* en *trypsine* et que chez les animaux dératés le suc pancréatique ne possédait aucun pouvoir trypsique. Ce fait est inexact, mais, *in vitro*, l'extrait de rate est capable d'activer du suc pancréatique inactif.

Schiff, puis Herzen, ont soutenu le rôle de la sécrétion interne de la rate dans la digestion intestinale. Après avoir été contestée, cette notion vient d'être reprise par Gachet et Pachon.

Pugliese a soutenu que la rate possède une influence sur la composition de la bile. D'après Paulesco, les phénomènes observés par Schiff et Herzen, et plus tard par Gley et Pachon, seraient simplement dus aux bactéries.

Indications thérapeutiques. — La fonction hémopoïétique de la rate paraît ne se manifester que dans les cas d'altération et d'insuffisance médullaire, et, d'après Dixon Mann et Maggioni, les extraits spléniques agiraient seulement comme stimulants de l'hémopoïèse.

On a surtout utilisé cette action dans le traitement des *anémies*. Gauduchon et Wood signalent des cas de chloro-anémies et d'anémies tropicales considérablement améliorés par cette médication.

L'opothérapie splénique a donné également de bons résultats dans le traitement du *paludisme*, en l'associant à des injections intramusculaires de quinine.

Cousin, Critzmann et surtout Lemanski, dans les formes palustres avec splénomégalies, ont administré de la pulpe de rate fraîche, à la dose de 60 à 100 gr., et ont constaté une diminution de la rate et une amélioration de l'état général, même en dehors de tout traitement quinique.

Jacobez et Conradi ont signalé l'action coagulante des extraits de rate, et Théodore Landau a utilisé le suc de presse de rate contre les *hémorragies* et les métrorragies en particulier.

Sous le nom de *stagnin*, on utilise du suc de rate autolysée

en injections hypodermiques, à la dose de 1 à 2 cm^3 dans les hémorragies utérines.

Ch. Bayle, dans ces derniers mois, a employé la rate de porc frais dans le traitement de la *tuberculose*; les améliorations qu'il a obtenues sont encourageantes, mais doivent être confirmées.

Préparations et doses. — On emploie le plus souvent la rate de porc ou de veau fraîche et crue, coupée très finement, sans cependant être hachée et mélangée à la confiture de groseille, à la dose de 60 à 100 gr. par jour.

On prépare également des extraits secs sous forme de glandules (comprimés dosés à 10 centigr.) ou de pilules encapsulées dosées à 15 centigr., que l'on prescrit à la dose de quatre à dix par jour.

Les extraits glycérinés sont assez souvent utilisés par voie gastrique et même en injections hypodermiques.

CHAPITRE IV

OPOTHÉRAPIE MÉDULLAIRE (MOELLE OSSEUSE)

La moelle osseuse représente un organe hématopoïétique, actif pendant la période de développement, donnant à la fois naissance à des globules rouges et à des globules blancs. Plus tard, la moelle osseuse perd son activité en même temps que sa structure change. Chez l'animal jeune, on trouve la moelle rouge en pleine activité hématopoïétique. A un âge plus avancé, elle est remplacée par de la moelle jaune, sauf dans des cas pathologiques ou dans des circonstances bien définies qui s'accompagnent d'une prolifération intense d'hématies et de leucocytes.

Dans la vieillesse avancée, la moelle jaune, c'est-à-dire la moelle grasse, se transforme de nouveau et prend un aspect gélatineux transparent.

Au point de vue histologique, la moelle est constituée, chez le jeune sujet, par une charpente vasculaire avec des travées en rayons, sur lesquelles s'appuient des cellules de la série leucocytaire et de la série hémoglobique.

La série leucocytaire comprend les myélocytes, qui donnent naissance aux divers leucocytes correspondants, et qui présentent déjà des granulations acido, baso ou neutrophiles.

La série hémoglobique est constituée par les globules rouges nucléés. Enfin, on trouve des cellules géantes spéciales à la moelle, et qui ne se rencontrent qu'à l'état exceptionnel et pathologique dans le sang.

La moelle jaune est surtout caractérisée par la présence de masses de graisse et une grande pauvreté en éléments cellulaires.

La composition chimique de la moelle est essentiellement variable. Glikin a trouvé, pour la moelle osseuse d'un homme de cinquante-six ans, 78,99 °/₀ de résidu sec, dont 72,79 étaient composés de graisse, et 4,77 de cendres.

Hutchinson et Macleod donnent, pour la moelle des côtes du cheval, les chiffres suivants :

Eau	67,4 °/₀
Résidu sec	32,6 °/₀
Albumines	11,6 °/₀
Graisse, y compris cholestérine et lécithine.	17,9 °/₀
Substances minérales	3 °/₀

Ces chiffres diffèrent beaucoup de ceux de Nerking, qui trouvait dans la moelle rouge de bœuf : 92,1 °/₀ de graisse, 0,28 °/₀ de cholestérine, 0,20 °/₀ de lécithine, et 0,13 °/₀ de cendres.

Dans la moelle de veau, Roger et Josué ont dosé 39,19 °/₀ d'eau et 48 °/₀ de graisse; et dans celle de bœuf : 6,71 °/₀ d'eau et 82,74 de graisse.

Moher a examiné la constitution de la graisse de la moelle ; elle renferme 63 °/₀ d'acide oléique, 22 °/₀ d'acide palmitique, et 9,6 d'acide stéarique.

Nerking a trouvé dans la moelle rouge : 47,4 °/₀ d'acide oléique, 36,3 °/₀ d'acide stéarique, et 16,4 °/₀ d'acide palmitique.

Dans la moelle jaune : 78 °/₀ d'acide oléique, 14,2 °/₀ d'acide stéarique, et 7,8 °/₀ d'acide palmitique.

Glikin a montré que la graisse de la moelle contient du fer en combinaison organique.

Le même auteur a trouvé que la quantité de lécithine contenue dans la moelle osseuse varie beaucoup suivant l'âge; tandis que chez l'animal adulte, la quantité de lécithine varie entre 1,5 et 5 °/₀ ; chez le chien nouveau-né, elle est de 37,7 °/₀; à l'âge de cinq semaines, elle tombe à 18,7 °/₀, et, à l'âge de dix semaines, à 9,5 °/₀, c'est-à-dire au quart du chiffre présent à la naissance.

La moelle gélatineuse des gens âgés est très pauvre en graisse.

Les albuminoïdes de la moelle osseuse se trouvent en quantité d'autant plus grande que l'animal est plus jeune; cela résulte naturellement de ce fait, qu'ils proviennent presque uniquement des éléments cellulaires; il y a, par conséquent, un

rapport inverse entre la quantité d'albuminoïdes et la quantité de graisse.

Muller donne comme chiffre moyen pour la moelle rouge 3 °/₀ d'albuminoïdes. Nerking trouve dans la moelle fraîche 0,39 °/₀ de fibrinogène, 1 °/₀ de globuline et 1,52 °/₀ d'albumines.

La quantité de fibrinogène qui existe dans le tissu myéloïde explique pourquoi les extraits de moelle coagulent spontanément, ou bien après adjonction de sérum.

On y trouve des quantités relativement assez importantes de nucléoprotéides contenant du fer.

Glikin admet que le fer se trouve dans la moelle sous forme d'une combinaison constituée par un atome de fer et trois molécules de lécithine.

La moelle contient un peu de mucine, des pentoses, de l'inosite. Il n'y a que fort peu de pigments.

La moelle contient un ferment protéolytique, mais on ne le rencontre que dans la moelle d'homme, de singe ou de chien.

Bituy et Szlachto ont signalé aussi l'existence d'une lipase et d'une oxydase.

Ces ferments n'acquièrent leur pouvoir que lorsqu'ils sont activés par des substances endoglobulaires.

Il semble que la moelle osseuse joue un rôle important dans la formation des corps immunisants.

Physiologie. — La physiologie de la moelle comprend son rôle hémopoïétique et son rôle leucopoïétique.

Chez l'adulte, la moelle osseuse assure la rénovation sanguine des globules usés. Lorsqu'on saigne un animal, on constate sur la moelle osseuse une véritable reviviscence caractérisée par son retour à la couleur rouge, par une augmentation considérable des myélocytes qui se trouvent en karyokinèse, et par la présence des hématies nucléées.

Danilewsky et Celensky ont montré qu'une injection intra-péritonéale de moelle osseuse et de rate provoque chez les animaux en expérience une augmentation du nombre des globules rouges du sang.

Carnot et Mlle Deflandre ont constaté que chez les animaux saignés il se produit une substance excitant la prolifération hématique, qui se trouve dans le sérum et se localise dans la moelle osseuse.

Ils ont constaté que l'ingestion du sérum, ainsi que de la

moelle osseuse d'un animal saigné provoquait une augmentation rapide du nombre des hématies.

Quant à la fonction leucopoïétique de la moelle osseuse, elle se montre par l'augmentation du nombre des myélocytes qu'on observe à la suite d'infections ou d'intoxications.

C'est ainsi que la moelle de grenouille, jaune pendant l'hibernation, devient rouge au printemps, en même temps que la proportion des leucocytes passe de 3,88 à 8,97 °/₀ (Bizzozero).

Neumann, Roietzky constatent que le sang de la veine qui sort du fémur contient plus de leucocytes que celui de la branche de l'artère fémorale chez les animaux en état d'hyperleucocytose.

Roger et Josué, Dominici ont vu se produire la reviviscence de la moelle après les infections et les intoxications.

La moelle, d'après quelques auteurs, paraît être le siège de production de nombreuses substances immunisantes. Heidenhain attribue cette sécrétion aux cellules géantes. Des essais d'immunisation au moyen de moelle osseuse d'animaux immunisés n'ont point encore donné des résultats concordants et définitifs.

Indications thérapeutiques. — L'opothérapie médullaire a été surtout utilisée dans les maladies du sang. On a publié un grand nombre d'observations d'*anémies* et de *chloroses* améliorées ou guéries par cette médication.

Charron et Chassevant, Gilbert et Garnier, Hamilton l'ont employée dans les anémies d'origines les plus diverses et avec succès dans la plupart d'entre elles. Le chiffre des globules rouges augmente toujours rapidement et leur valeur globulaire est également accrue. Dans les anémies infantiles, Simon préconise l'association de l'opothérapie splénique et du fer à l'opothérapie osseuse.

Dixon Mann a obtenu la guérison d'un hémophile chez lequel le fer et l'arsenic avaient été inactifs.

Dans les *anémies pernicieuses*, la moelle osseuse a été fort souvent utilisée avec des résultats très variables. Stengel, Fabrien, Fraser, employant la moelle fraîche à la dose de 50 gr. à 500 gr. par jour, ont obtenu des améliorations évidentes et rapides. Par contre, Menetrier, Aubertin et Bloch ont traité par cette méthode un certain nombre d'anémies graves à type pernicieux, de cause inconnue, et n'ont observé qu'un résultat favorable.

D'après Menetrier, l'opothérapie médullaire est indiquée toutes les fois qu'on constate une réaction myéloïde, mais elle ne donne des résultats que lorsque cette réaction est assez intense et elle est d'ordinaire inutile dans la forme aplastique. Elle agit seulement en renforçant et en régularisant l'effort de la moelle. Son action thérapeutique se fait sentir par l'établissement d'une leucocytose légère avec augmentation rapide de la polynucléose. Carnot insiste sur le fait que les améliorations sont parfois suivies de rechutes et que, dans ce cas, il faut changer de traitement.

Quelques cas de *leucémie* inutilement traités par le fer et l'arsenic ont été améliorés par Goldscheider, Bigger, Combe, par l'opothérapie médullaire. Glœssner a même cité un cas de *polycythémie* avec splénomégalie guérie par cette médication.

Certaines affections osseuses de l'enfance et en particulier le *rachitisme* peuvent être justiciables de l'opothérapie médullaire employée seule ou associée à la gélatine et aux sels de chaux. Amestani, à la suite de l'administration de 15 à 20 gr. de moelle osseuse glycérinée par jour, a noté, chez des enfants rachitiques, une augmentation rapide du poids du corps et un accroissement du taux de l'hémoglobine. En même temps, la dentition s'effectuait sans difficulté, et l'apprentissage de la marche était nettement facilitée.

Enfin Cristmann a utilisé avec succès l'opothérapie médullaire et splénique combinées dans le traitement du *paludisme* avec hypertrophie splénique. Sous l'influence de cette médication prolongée pendant un mois, on constate d'ordinaire un relèvement de l'état général, une diminution de force et de fréquence des accès et la disparition progressive des symptômes de cachexie palustre.

Préparations et doses. — On utilise le plus souvent la moelle de veau, qui est plus abondante et se recueille facilement. La moelle jaune des animaux âgés doit être rejetée, car elle est inactive.

La moelle *fraîche* est plus active que les autres préparations ; le plus souvent, on administre la moelle de veau en tartines sur du pain ; on peut également préparer des gelées de moelle faites avec de la gélatine et de la glycérine et les aromatiser au vin de Porto. On administre la moelle à la dose de 40 à 20 grammes par jour. Fabian en a donné jusqu'à 500 grammes par 24 heures.

La moelle osseuse est fort difficile à dessécher et il faut opé-

rer rapidement dans le vide, à basse température et avec des produits peu riches en graisse pour pouvoir obtenir une masse qui puisse, mélangée à du sucre, se comprimer et se conserver. Ces *comprimés*, dosés à 10 centigr. s'administrent à la dose de 2 à 4 par jour.

CHAPITRE V

OPOTHÉRAPIE GASTRIQUE

L'opothérapie gastrique peut être pratiquée de différentes manières.

On peut administrer de la poudre d'estomac desséchée, des macérations d'estomac, du suc naturel gastrique recueilli par fistule naturelle gastrique, enfin, la pepsine.

Nous nous occupons surtout ici de la poudre de muqueuse totale, les divers sûcs gastriques, obtenus par fistulisation d'estomac d'animaux, fournissant des produits d'activité variable suivant l'état de l'animal et le temps depuis lequel il a subi l'opération.

Nous renvoyons à l'article sur la pepsine pour tout ce qui concerne l'administration du ferment.

L'estomac est composé de 4 tuniques : une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculeuse et une tunique péritonéale.

Au point de vue thérapeutique, on n'emploie que la couche muqueuse, qui se sépare très facilement grâce à la sous-muqueuse, qui est constituée par du tissu conjonctif lâche.

La muqueuse de l'estomac est parcourue par des grands plis qui disparaissent lorsqu'elle est étendue ; ces grands plis se dirigent du cardia au pylore. Grâce à ces sillons flexueux et anastomosés, elle présente un aspect chagriné.

La muqueuse est constituée par un chorion composé d'un tissu conjonctif plus ou moins lâche séparant des glandes tassées les unes contre les autres. Le chorion est recouvert d'un épithélium simple et prismatique.

Le système glandulaire est représenté par des glandes en tubes composés, parmi lesquelles on distingue les glandes fun-

diques qui se trouvent dans le grand cul-de-sac et les glandes pyloriques, qui sont des glandes simples. On distingue parmi les cellules glandulaires les cellules bordantes et les cellules principales. Nous en avons déjà parlé à propos de la pepsine et nous n'y reviendrons pas.

Propriétés physiologiques. — La sécrétion de la muqueuse gastrique contient la pepsine, le lab-ferment, la lipase gastrique, la sécrétine gastrique d'Edkins, enfin la substance excito-motrice.

Parmi les ferments, la pepsine se trouve à l'état de proferment dans la muqueuse gastrique.

La muqueuse gastrique contient-elle des éléments glandulaires destinés à élaborer une sécrétion interne ? On est loin d'être d'accord là-dessus ; en tout cas, on manque de données physiologiques suffisantes. Il semble — et à ce sujet, nous n'avons encore que les recherches d'Edkins — que les cellules pyloriques contiennent une substance désignée sous le nom de *sécrétine gastrique*, et qui présenterait de grandes analogies avec la sécrétine intestinale de Bayliss et Starling et qui aurait comme propriété, une fois extraite de la muqueuse gastrique, de pouvoir provoquer la sécrétion gastrique lorsqu'elle est administrée par injection intra veineuse.

Tout récemment, Zuelzer, Dohrn et Marx auraient obtenu un extrait gastrique qui, en injections intraveineuses, déterminerait une onde péristaltique débutant au niveau du duodénum et se prolongeant jusqu'au rectum.

Pour extraire cette substance, il faudrait prélever l'estomac chez un animal en pleine digestion et le broyer avec de l'eau ou de l'acide chlorhydrique dilué.

Ces quelques faits expliqueraient pourquoi l'estomac administré sous forme de poudre de muqueuse totale présente certaines propriétés qui ne sont pas superposables avec celles de la pepsine.

D'après Gilbert, la poudre de muqueuse gastrique posséderait une action plus énergique et plus étendue que la pepsine; elle est, d'autre part, plus facile à obtenir et surtout plus stable que les sucs gastriques de fistule.

Ses indications thérapeutiques sont celles que nous avons passées en revue lorsque nous avons étudié la pepsine, et nous y renvoyons le lecteur.

Préparations et doses. — La poudre d'estomac totale se prépare avec les muqueuses gastriques de différents animaux; généralement, on préfère le porc parce que c'est un animal omnivore dont le suc gastrique est très actif.

La muqueuse, rapidement enlevée après l'abatage, est détachée, finement broyée et desséchée dans le vide. Gilbert et Chassevant ont étudié particulièrement cette préparation.

La *gastérase* présente sur les poudres similaires l'avantage que la propepsine qui se trouve dans la muqueuse est transformée en pepsine, de sorte que, contrairement aux autres préparations de muqueuses gastriques, elle contient de la pepsine active; de plus, elle renferme de la caséase. Elle peut peptoniser des quantités considérables d'albumine.

Gilbert et Chassevant ont montré que 1 gr. d'une préparation du même genre, moins active que la gastérase, équivalait à 50 cm^3 de suc gastrique.

La *galactéine* est de la muqueuse de jeune veau préparée de la même manière que la gastérase et qui possède toutes les propriétés du lab-ferment.

La gastérase doit être administrée à la dose de 1 à 2 gr. sous forme de cachets, au milieu du repas.

Quant à la galactéine, on doit en administrer 10 centigr. cinq minutes après la tétée, ou bien, pour les enfants nourris au sein, on peut faire précéder la tétée d'une pincée de galactéine administrée dans une cuiller à café du lait de la nourrice.

Sous le nom d'*Exo-gastrine*, Byla a désigné le suc normal obtenu en traitant par exolyse la muqueuse gastrique du porc en présence de glycérine.

C'est un véritable suc gastrique actif qui présente sur les sucs de fistule l'avantage énorme d'être toujours actif, de se conserver très facilement et d'être absorbé sans dégoût par les malades.

Il s'administre dans un peu d'eau gazeuse à la dose de 3 à 4 cuillerées à café.

CHAPITRE VI

OPOTHÉRAPIE INTESTINALE

L'opothérapie intestinale utilisée au moyen âge a été reprise avec succès en thérapeutique depuis les recherches de Gilbert et Carnot sur l'utilisation des extraits intestinaux. Les bases physiologiques de cette indication ont été fournies par les belles recherches de Pawlow et Chipowalnikoff sur l'entérokinase et celles de Bayliss et Starling sur la sécrétine.

Elle a fourni des résultats thérapeutiques remarquables entre les mains d'Enriquez, Hallion, Netter, et son utilisation qui, au point de vue des indications thérapeutiques, se confond bien souvent avec celle de la pancréatine, tend à se répandre de plus en plus aux dépens de cette dernière.

Nous ne reviendrons point sur les détails anatomiques et physiologiques que nous avons fournis sur l'intestin à propos des ferments intestinaux, mais nous rappellerons simplement que la poudre d'intestin totale doit ses propriétés à la présence de la sécrétine, de la kinase et de l'érepsine qui s'y trouvent en assez forte proportion.

L'opothérapie entérique emprunte son action thérapeutique à la présence de ces divers ferments, mais, comme le fait remarquer Carnot, il n'est pas facile de préciser le mécanisme par lequel elle agit; il faut admettre qu'elle exerce une influence excitante toute particulière sur la cellule intestinale et sur le muscle lui-même, et qu'une partie tout au moins de son action ne peut être réalisée que par l'intermédiaire de la cellule intestinale vivante.

Préparations et doses. — On emploie surtout la *poudre d'intestin* totale, préparée par dessiccation rapide et à froid de la muqueuse duodénale du porc séparée de la couche musculaire sous-jacente et désignée parfois sous le nom d'extrait entérique. Elle se prescrit sous forme de pilules encapsulées renfermant 10 centigr. de substance sèche à la dose de 4 ou 5 par jour.

CHAPITRE VII

OPOTHÉRAPIE PANCRÉATIQUE

Le pancréas est une glande mixte qui possède une sécrétion externe, le suc pancréatique, dont nous n'avons pas à nous occuper ici, et qui a été étudié lorsque nous avons traité de la pancréatine et de ses ferments constituants. Elle fournit, en outre, une sécrétion interne moins bien connue, mais dont le rôle dans la nutrition est fort important.

Structure du pancréas. — Le pancréas est une glande annexée au duodénum, dans lequel il déverse sa sécrétion par le canal de Wirsung et souvent des canaux accessoires.

Le pancréas est le type des glandes en grappes; il est constitué par des lobules disposés à l'extrémité des branches canaliculaires comme des grains de raisin dans une grappe.

On trouve dans le pancréas des cavités sécrétantes ou acini en communication avec le canal et qui constituent l'organe à sécrétion externe; entre les lobules glandulaires se trouvent des îlots cellulaires pleins, sans canaux excréteurs, très fortement vascularisés, décrits en 1879 par Paul Langerhans, et dont la structure rappelle celle de plusieurs glandes à sécrétion interne.

La sécrétion interne du pancréas, encore fort mal connue, a été étudiée principalement en ce qui concerne son rôle dans l'utilisation du sucre par l'organisme et la pathogénie du diabète sucré.

Les recherches cliniques de Lancereaux d'une part, les extirpations expérimentales de la glande pratiquées par Mehring et

par Minkowski, d'autre part, nous ont appris l'existence du diabète pancréatique.

Pour produire un diabète grave et rapide, on a reconnu qu'il était indispensable de pratiquer une extirpation complète de la glande.

Malgré cela, quelques auteurs, Pfluger et Ramond entre autres, n'admettent pas que la glycosurie puisse être due à la seule extirpation du pancréas.

Hédon, qui a spécialement étudié cette question, a constaté qu'en injectant sous la peau ou dans les vaisseaux sanguins de grandes quantités d'extraits pancréatiques stériles à des animaux dépancréatisés, on n'influence nullement leur glycosurie. Il est arrivé au même résultat négatif en pratiquant la transfusion du sang d'un chien normal à un chien dépancréatisé diabétique.

Plus récemment, cependant, Forschbach, en pratiquant l'union siamoise de deux chiens, dont l'un avait été pancréatectomisé, a vu le diabète de cet animal guérir.

Hédon a fait une expérience semblable en mettant en communication croisée deux carotides de chiens dont l'un était dépancréatisé et diabétique, et il obtint le même résultat. Il semble donc bien que le pancréas du chien normal fabrique une substance qui supprime les effets de la dépancréatisation chez le chien opéré.

Des recherches pratiquées par différents auteurs, il résulterait qu'il existe un antagonisme entre la sécrétion interne du pancréas et celle des glandes surrénales.

Lépine pense depuis longtemps que le pancréas sécrète un *ferment glycolytique* agissant dans le foie. Pour Chauveau et Kauffmann, la sécrétion interne du pancréas agit sur le foie en modérant la glycogénèse. Pour Cohnheim, la sécrétion interne du pancréas est due à une kinase activatrice des ferments glycolytiques musculaires.

Vanni a émis l'idée que la sécrétion interne du pancréas, semblable à celle du thymus et des capsules surrénales, est une fonction endocrine, dont la suppression entraîne une sorte d'auto-intoxication, présentant comme symptôme cardinal non pas la glycosurie, mais des troubles nerveux la déterminant.

La grande majorité des auteurs considère les îlots de Langerhans comme le siège de la sécrétion interne du pancréas, sécrétion qui serait chargée de régulariser l'utilisation du sucre.

A partir du moment où l'attention des savants fut attirée sur

ces îlots de Langerhans, on examina systématiquement les modifications histologiques subies par ces cellules dans les divers cas de diabète.

Laguesse, le premier, a signalé l'analogie qui existe entre les îlots de Langerhans et les îlots cellulaires des glandes à sécrétion interne et émis l'hypothèse que ces formations cellulaires devaient constituer des glandes à sécrétion interne. Ultérieurement, beaucoup d'auteurs signalèrent les anomalies des îlots de Langerhans. Des expériences faites par Schulze et Scobolew montrèrent que la ligature des canalicules excréteurs pancréatiques était suivie d'une atrophie des éléments glandulaires, mais non des îlots de Langerhans, et que, effectivement, l'atrophie de la glande n'était pas suivie de diabète. Or, si on extirpe au bout d'un certain temps la glande pancréatique ainsi atrophiée à la suite de ligature, on voit aussitôt le diabète se produire.

Lépine a observé chez le cobaye, après des injections de glucose, une diminution de volume des îlots de Langerhans, et Adelheim a constaté que si on introduit dans un organisme de grandes quantités d'hydrates de carbone, la substance safranophile qui se trouve dans ces îlots augmente considérablement.

Diamare et Kuliabko ont signalé récemment que, chez certains poissons, les îlots de Langerhans se trouvent absolument séparés des autres éléments pancréatiques, et constituent par conséquent un organe distinct. Grâce à cette particularité anatomique, ils ont pu constater que les cellules des îlots ont la propriété d'invertir le sucre.

Mais plus tard, Diamare fit remarquer que, *in vitro*, la substance des îlots ne possédait qu'un très petit pouvoir glycolytique, et que la sécrétion endocrine des îlots doit être plutôt considérée comme résultant de l'action d'une substance active ou zymoplastique, au moyen de laquelle le glucose n'est influencé qu'indirectement.

Les résultats de ces auteurs n'ont pas été confirmés par Rennie; mais plus tard, en collaboration avec Fraser, il a administré de la substance insulaire provenant de différents téléostéens à des diabétiques et il a constaté des améliorations. Cependant, ces auteurs eux-mêmes ont exprimé l'opinion qu'on ne doit accepter ces résultats qu'avec réserve.

Hansemann, Gentes, Yoneway et Oertel, Gutmann sont des ennemis de toute théorie attribuant aux îlots de Langerhans le rôle de glande à sécrétion interne.

Des recherches histologiques pratiquées par différents auteurs semblent même faire admettre la possibilité de l'existence de formes cellulaires de passage entre les formations insulaires et les formations acineuses.

Il n'est donc pas prouvé, à l'heure actuelle, que les modifications observées dans les cellules des îlots chez les diabétiques soient la cause et non le résultat de la maladie ; l'existence par conséquent d'une sécrétion interne du pancréas, ayant une fonction glycolytique n'est pas encore démontrée définitivement pour les physiologistes, et Cavazzani a conclu de ses recherches microscopiques sur le plexus cœliaque chez des animaux dépancréatisés que les troubles de nutrition consécutifs à l'opération devaient être mis en grande partie sur le compte du système nerveux.

Chauveau et Kauffmann, Thiroloix pensent aussi que le diabète pancréatique est de nature nerveuse.

D'après ce dernier, le foie et le pancréas constituent les facteurs importants de l'appareil glyco-formateur : le foie fabrique le sucre, mais le pancréas lui fournit une substance lui permettant de limiter la production et de fixer le produit. Les deux organes sont régis par des centres nerveux, et les altérations de ces centres nerveux ont pour conséquence l'hyperglycémie.

On a cru trouver aussi des corrélations entre le pancréas et les capsules surrénales (Zuelzer, Ehrmann).

En résumé, il existe donc un diabète pancréatique très grave, consécutif à la pancréatectomie, mais on ne sait rien sur le déterminisme physio-pathologique de ce diabète.

Indications thérapeutiques. — On a surtout utilisé l'opothérapie pancréatique dans les pancréatites aiguës et chroniques et le cancer du pancréas, dans les troubles intestinaux qui paraissent liés à une insuffisance fonctionnelle de cet organe et dans le diabète sucré.

L'opothérapie pancréatique a donné à Carnot peu de résultats dans les *pancréatites aiguës*; par contre, dans les *pancréatites chroniques* par sclérose, scléro-lypomatose ou sclérose kystique, les signes d'insuffisance digestive sont considérablement amendés par cette médication : les selles perdent leur fétidité, les graisses et les fibres musculaires sont mieux digérées et ne se reconnaissent plus au microscope.

Ces mêmes phénomènes se montrent également dans certains

cas de lithiase biliaire avec induration de la tête pancréatique.

Dans le *cancer du pancréas*, l'opothérapie pancréatique peut suppléer à la sécrétion absente, par suite de l'obstruction totale du canal de Wirsung, modifier la composition des selles et faire cesser l'amaigrissement rapide et brutal par amélioration de l'absorption des graisses et des albuminoïdes.

Certaines *diarrhées* tenaces, liées à une insuffisance pancréatique, peuvent être également guéries par cette médication; GOCKEL, LOEB, SCHMIDT en ont rapporté des observations concernant des individus atteints de diarrhée datant souvent de l'enfance, avec digestion incomplète des graisses et des fibres musculaires.

SEIGERT, KLEMTSCH ont signalé également chez les nourrissons l'amélioration de dyspepsies provenant d'insuffisance digestive, suite de suralimentation.

Dans le *diabète sucré*, l'opothérapie pancréatique a été utilisée dans un grand nombre de cas, soit pour atténuer les troubles digestifs qui se manifestent dans le diabète pancréatique, soit contre la glycosurie elle-même.

VON NOORDEN et WEINTRAND notamment ont traité par cette médication la diarrhée et les autres troubles digestifs liés à une insuffisance chez les diabétiques.

FLIS, LANGDON, DOWN, SALOMON ont également obtenu la diminution de la stéarrhée et de la fétidité des selles des diabétiques. On a également signalé, en même temps, la diminution de l'acétonurie.

C'est surtout contre la *glycémie* et la *glycosurie* que l'opothérapie pancréatique a été utilisée. Dès 1873, REMOND et RIPSAL avaient signalé une amélioration notable obtenue chez un diabétique à la suite d'ingestion d'extrait pancréatique.

SILBY et RALFE, AUSSET, THESEN obtinrent également des améliorations par ingestion de pancréas de veau cru et haché.

LISSER a également constaté une diminution de l'excrétion du sucre par l'emploi de lavements de pancréas haché.

A côté de ces résultats satisfaisants, des cas négatifs ont été publiés par DE CERENVELLE, VANNE et BARZAGLE, CARNOT et GILBERT; ces derniers ont même attiré l'attention sur des aggravations attribuables à la médication, et ils attribuent ces différences d'action en partie à l'activité différente des diverses préparations employées, mais surtout à l'étiologie différente du diabète.

On sait en effet que le diabète est un syndrome qui possède une physio-pathologie variable suivant les cas.

Gilbert et Weil ont formulé les indications et contre-indications de l'opothérapie pancréatique dans le diabète, suivant sa nature et la participation réciproque du pancréas et du foie. Celle-ci doit être utilisée dans le diabète par hyperhépatie; au contraire, dans le diabète par hypohépatie elle donne de mauvais résultats, et on doit employer l'opothérapie hépatique.

Gilbert admet que le résultat thérapeutique obtenu avec l'une ou l'autre de ces médications peut servir à faire le diagnostic pathogénique du diabète.

Malgré ces résultats dans un grand nombre de cas, non publiés, les améliorations ont été temporaires ou même nulles; l'opothérapie pancréatique n'est curative que dans un petit nombre de circonstances.

On a également signalé l'utilisation de cette médication dans certains cas d'*infantilisme* (Byrom Bramwell) liée à des troubles digestifs.

Préparation et doses. — On se sert en opothérapie de poudres sèches de pancréas qui doivent être nécessairement, rapidement desséchées dans le vide, à basse température.

On emploie généralement des pancréas de porc recueillis sur les animaux en digestion.

On doit peu se servir d'extraits aqueux, glycérinés ou autres : ce sont tout au plus des produits de laboratoire, qu'on prépare soi-même pour des recherches et qu'il faut employer immédiatement.

Les préparations liquides telles que sirops, vins, élixirs, ne valent rien.

Les doses de poudre de pancréas employées varient depuis 10 centigr. jusqu'à 2, 3 gr. et plus.

CHAPITRE VIII

OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE

Le foie est l'un des organes les plus importants de l'économie ; c'est à la fois un organe de transformation, de sécrétion et de réserve ; il assure la constance de la composition sanguine et contribue à l'excrétion des matières usées par le fonctionnement normal et pathologique de l'organisme. Ces différentes fonctions s'accomplissent grâce à la mise en œuvre d'un grand nombre de ferments solubles, car c'est sans contredit le tissu qui en renferme le plus grand nombre et en plus grande quantité.

C'est à la fois une glande à sécrétion externe pour la bile et une glande à sécrétion interne.

Le foie est constitué essentiellement par l'association des cellules hépatiques et de leurs deux voies d'excrétion : biliaire et sanguine.

Les cellules hépatiques sont toutes semblables et présentent la même valeur biologique. Elles sont volumineuses, polyédriques par tassement réciproque, présentant un noyau sphérique entouré d'une membrane nucléaire très nette et un protoplasma finement granuleux condensé à la périphérie, et de nombreux trabécules qui limitent des alvéoles ou sont accumulés les matériaux emmagasinés ou élaborés par les cellules (albumines, pigments, graisses, glycogène). Ces cellules sont en contact immédiat par leur périphérie avec un réseau vasculaire et un réseau biliaire.

Ce dernier prend naissance dans la cellule hépatique elle-même, et les canalicules biliaires naissant au voisinage du

noyau convergent et constituent à la périphérie des canalicules intracellulaires limités par les parois de deux cellules hépatiques; ils s'anastomosent en formant un réseau serré qui converge vers un espace de Kiernan, qui constitue le centre d'un lobule biliaire.

Tous les canalicules biliaires se réunissent en troncs de plus en plus volumineux pour former un canal unique, le canal hépatique, qui se continue avec le cholédoque pour se jeter dans le duodénum.

Entre les faces des cellules hépatiques, circulent des capillaires nombreux à parois protoplasmiques lamellaires; ils convergent vers une veine sus-hépatique qui constitue le centre d'un lobule hépatique; c'est par cette voie que se déversent dans la circulation générale les produits élaborés et transformés par le foie.

Le sang qui arrive au foie provient de la veine porte, constituée par la réunion des capillaires des différents organes splanchniques; ce sang est chargé de principes alimentaires incomplètement transformés dont le foie doit modifier la constitution.

Composition chimique. — Le foie est surtout intéressant à considérer au point de vue de sa constitution chimique, en raison de sa minéralisation et de sa teneur en ferments.

Il renferme de 60 °/₀ à 88 °/₀ d'eau. Celui du nouveau-né est le plus riche en eau (Bibra). Chez les animaux, sa teneur varie de 60 à 70 °/₀.

Sa teneur en matières minérales est assez forte, 1,4 à 1,8 °/₀. On y trouve surtout du phosphate de potasse, qui constitue à lui seul les trois quarts de sa minéralisation, puis des chlorures de potassium et de sodium, du manganèse, du fer et du calcium.

Ce dernier élément existe, d'après Kruger, chez le veau en quantité plus considérable que chez le bœuf, et sa teneur serait inversement proportionnelle à celle du fer dans cet organe.

En raison de la fonction martiale du foie, cet organe accumule le fer à certaines périodes de la vie. Chez l'embryon et le fœtus, la teneur en fer est considérable. Kruger a montré que le foie du veau est dix fois plus riche en fer que celui du bœuf. Bunge a attiré l'attention sur la déperdition progressive du foie en fer pendant les premiers mois de la vie, lorsque le nourrisson est au sein et qu'il absorbe du lait, aliment relativement pauvre en fer.

Chez la mère, le fer s'accumule dans le foie et la rate pendant la grossesse, ce qui lui permet d'approvisionner le fœtus.

Chez l'adulte, le fer est plus abondant dans le foie à la suite d'une destruction exagérée des hématies et à la suite de la médication ferrugineuse.

D'après Ordmann, le foie renfermerait le quart du fer total de l'organisme.

Ce métal, d'après Lapicque, se trouverait principalement fixé à l'état d'hydrate ferrique, sous forme de pigment ocre, qui donnerait au foie sa couleur.

Il paraît cependant probable que la majeure partie du fer se trouve, à l'état physiologique, combiné aux matières albuminoïdes. D'après Zalesky, les cellules hépatiques contiendraient une nucléine ferrugineuse, l'*hépatine*.

Pour Schmiedeberg, au contraire, le foie serait à l'état d'albuminate de fer, désigné sous le nom de *ferratine*.

Les substances organiques du tissu hépatique sont constituées par des albuminoïdes encore mal connues. Halliburton, qui les a étudiées, les distingue simplement par leur point de coagulation : il y aurait une hépatoglobuline, une nucléoprotéide, etc.

Le tissu hépatique renfermerait, en outre, divers composés azotés et phosphatés, que certains auteurs considèrent comme des produits de désintégration des albumines propres du foie, alors que d'autres les regardent comme des produits de synthèse ou de fixation.

On y rencontre en particulier une forte proportion de *lécithine*, 10 à 12 gr. par kilogramme, d'après Balthazard, 20 gr. par kilogramme, d'après Hefter. Cette lécithine s'accumule dans les affections hépatiques déterminées par des états morbides ou des intoxications (arsenic, phosphore) et, dans ces cas, elle paraît bien provenir d'une transformation du tissu hépatique lui-même. Dreschel a également décrit sous le nom de *jécorine* une substance azotée et phosphorée, différente des lécithines, qui renferme un noyau hydrocarboné.

Le foie est un organe riche en *graisses*, 18 à 36 gr. par kilogramme chez l'homme (Bibra). Cette teneur est trop forte, car en réalité sous le nom de graisses on a dosé tous les lipoïdes à l'état d'extraits éthérés. Certains animaux possèdent un foie renfermant normalement une forte proportion de matières grasses (foie de morue, de squales). Les animaux engraissés rapidement présentent de la surcharge graisseuse d'abord,

puis, de la dégénérescence graisseuse proprement dite, comme celle qui se montre à la suite d'intoxications ou d'infections chroniques.

Carnot et Deflandre ont montré qu'il faut faire une distinction nette entre ces deux processus et que la surcharge graisseuse du foie doit être considérée comme un acte réactionnel et antitoxique utilisant les propriétés fixatrices des graisses et de la cholestérine vis-à-vis des poisons. Les lipoïdes du foie expliqueraient donc par leur présence les remarquables propriétés antitoxiques de cet organe.

Enfin, le foie renferme du *glycogène*, qui constitue une réserve de matière hydrocarbonée. Une partie paraît y être contenue à l'état libre, mais une autre s'y trouve en combinaison avec les matières albuminoïdes.

La quantité de glycogène du foie est variable suivant l'alimentation du sujet; il se forme aux dépens des sucres et surtout des monosaccharides qui proviennent du dédoublement intestinal des substances sucrées alimentaires. Les extraits hépatiques contiennent toujours une certaine proportion de cette substance (10-15 °/₀ d'après Carnot) et leurs solutions aqueuses prennent un aspect opalin très caractéristique.

Le glycogène du foie est facilement décelé par l'eau iodée dans la cellule hépatique sous forme de granulations rouge-brun, qui infiltrent les trabécules.

Le foie renferme en outre toute une série de ferments dont la présence explique en partie son rôle physiologique.

Ferments protéolytiques. — Le foie contient de nombreux ferments capables de dédoubler les albuminoïdes. Un fragment de foie de chien ou de lapin conservé aseptiquement à 38° pendant un certain temps arrive à un tel morcellement de ses substances albuminoïdes qu'on ne peut plus provoquer la réaction du biuret.

Ferments des hydrates de carbone. — On sait, depuis les expériences de Claude Bernard, que le foie abandonné à lui-même perd en peu de temps son glycogène.

Dastre et Permilieux ont montré qu'après six jours de dialyse chloroformique on peut extraire du foie un liquide qui contient indubitablement une amylase et une maltase très actives.

Éthérases et lipases. — Ce sont des ferments qui existent en grande quantité dans le foie et lui donnent la propriété de saponifier les éthers et les graisses. Chanoz et Doyon ont par-

ticulièrement étudié ces ferments et ont obtenu le dédoublement de l'éther amylsalicylique, du salol, du benzo-naphtol, etc.

Le foie contient également des substances dédoublant les substances nucléiniques. En effet, on a démontré l'existence dans cet organe de nucléases, adénases, xanthinoxydases, qui transforment les oxypurines en acide urique, ainsi que d'un ferment uricolytique, qui dédouble l'acide urique en allantoïne et acide carbonique, etc.

Le foie contient enfin une grande quantité de catalase.

Fonctions du foie. — On a reconnu au foie un certain nombre de fonctions physiologiques :

Une *fonction glycogénique* : le glycogène se forme dans le foie aux dépens des hydrates de carbone les plus variés, tels que les hexoaldoses. On a démontré que le glycogène, chez le lapin, pouvait provenir du galactose, et même du fructose. Par contre, on ne sait pas encore, à l'heure actuelle, si le foie est capable de transformer les pentoses, les tétroses et les trioses en glycogène.

En ce qui concerne les acides de la série des sucres, on n'a pu pour aucun d'eux fournir la preuve définitive de leur transformation en glycogène dans l'organisme.

Différentes recherches exécutées sur la glycérine par Sigmund, Weiss, Kulz chez le poulet et par Luchsinger parlent en faveur de la fixation de la glycérine par le foie sous forme de glycogène. La formation de cette substance aux dépens des acides gras est encore douteuse. On semble admettre d'une façon à peu près générale que le glycogène peut se former aux dépens des albuminoïdes.

Le foie, qui est destiné à fixer une forte proportion d'hydrates de carbone sous forme de glycogène, est chargé également de transformer ce glycogène en glucose au fur et à mesure des besoins de l'organisme, et parallèlement à son activité propre.

Le foie est également chargé de l'élaboration des graisses et des acides gras supérieurs et inférieurs. D'après Pfluger et Rosenfeld, il existe un rapport inverse entre la quantité de glycogène et la quantité de graisses contenues dans cet organe.

A ce sujet, il n'est pas inutile de rappeler le rôle attribué au foie dans l'élaboration des corps acétoniques.

Le foie joue aussi un grand rôle dans le métabolisme des substances azotées : les cellules hépatiques contiennent, en effet, une *endotrypsine*.

Lang a montré que le foie est capable de libérer de l'*ammoniaque* de toute une série de substances telles que le glycocolle, la leucine, la glutamine, etc., et que ces processus de désamidation sont provoqués par des diastases.

Le foie contribue puissamment à la formation du glycocolle ou acide amido-acétique et de ses dérivés, c'est-à-dire les acides glycocolique, glycoléique et hippurique.

La taurine, qui est formée dans le foie, se combine avec l'acide cholique pour former l'acide taurocholique.

Nous rappellerons seulement la fonction *uropoïétique* bien connue du foie, et enfin, sa *fonction martiale* (Dastre). Il a été prouvé que, pendant la vie embryonnaire tout au moins, le foie est capable de former des globules rouges contenant de l'hémoglobine; mais cette fonction disparaît avec l'âge, et est remplacée par une autre inverse, qui consiste dans la destruction de l'hémoglobine.

On n'est pas absolument fixé sur le rôle du fer mis en liberté par la destruction de l'hémoglobine dans le foie. Une partie évidemment passe dans la bilirubine; mais quant à l'autre partie, qui représente à peu près 75 °/₀, on n'est pas fixé sur la voie de son élimination.

Le foie possède une fonction *antitoxique* connue depuis longtemps déjà et qui est de la plus haute importance pour l'organisme.

Cet organe a, en particulier, la propriété de retenir toute une série de substances telles que le cuivre, le plomb, le manganèse, le zinc, le mercure, l'arsenic, le phosphore, l'antimoine, etc.

Roger a montré que la plupart des alcaloïdes, nicotine, morphine, strychnine, vératrine, cocaïne, etc., sont supportés par le lapin en plus grande quantité lorsqu'ils sont introduits par la veine porte, que lorsqu'ils le sont par la veine de l'oreille. Il a montré que des grenouilles, dont on a enlevé le foie, succombent à des doses de nicotine qui n'empoisonnent pas une grenouille normale.

Il a également mis en évidence ce fait que le foie retient et modifie les produits de la digestion intestinale et les ptomaïnes de la putréfaction. Le violet de méthyle, le bleu de méthylène; certains ferments tels que l'émulsine; la peptone,

les substances toxiques du sérum d'anguille ; des extraits de tumeurs, comme par exemple l'extrait de cancer, sont également fixés et éliminés après modification par le foie.

Le foie semble être le siège le plus important de la *formation du fibrinogène* de l'organisme. Doyon a publié une intéressante série de travaux montrant que l'extirpation du foie chez la grenouille entraîne l'incoagulabilité du sang.

Composition chimique de la bile. — Produit de la sécrétion externe du foie, la bile n'est déversée dans le duodénum qu'après un séjour plus ou moins long dans la vésicule biliaire. Elle s'y concentre toujours légèrement et y subit des modifications dans certains cas pathologiques.

D'après Dastre, le foie sécrète environ 100 cm³ de bile par kilogramme d'individu avec 0,445 de résidu sec.

La bile constitue un liquide jaunâtre, verdissant par oxydation à l'air et en milieu acide qui, d'après Hammarsten, possède la composition chimique suivante :

Eau	974 gr. 60
Matières solides	25 gr. 40
Mucine et matières colorantes.	5 gr. 15
Taurocholate de soude	2 gr. 18
Glycocholate de soude	6 gr. 86
Acides gras de savons.	1 gr. 01
Cholestérine	1 gr. 50
Lécithine.	0 gr. 65
Sels solubles.	7 gr. 25
Sels insolubles.	0 gr. 21

On voit donc que la bile desséchée utilisée en opothérapie représente environ cinquante fois son poids de bile fraîche.

Parmi ses constituants, il faut surtout tenir compte des pigments biliaires, des acides biliaires et de la cholestérine, qui sont susceptibles de jouer un rôle actif lors de son administration.

La paratoxine de Lemoine et Gérard est un extrait pétroléique de bile qui renferme presque uniquement de la cholestérine, des lécithines et des savons. C'est surtout à la présence de la cholestérine qu'elle doit ses propriétés thérapeutiques utilisées dans le traitement de la tuberculose.

Les *pigments biliaires* sont constitués par la *bilirubine* et ses dérivés, en particulier, la *biliverdine*. La bilirubine est un

pigment bien défini, cristallisable, de formule $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}$. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et l'éther, facilement soluble dans le chloroforme, la glycérine, les alcalis.

La bilirubine fournit la réaction de Gmelin par action de l'acide nitrique nitreux, c'est-à dire une série de couleurs différentes correspondant à des produits d'oxydation plus ou moins avancés : jaune, orange, rouge (bilipurpurine), violet, bleu (cholécyanine), vert (biliverdine, cholétéline). Cette réaction est fort nette dans l'urine contenant des pigments biliaires; dans le sérum, elle est simplifiée et on distingue seulement à la surface de séparation des deux liquides une bande bleue et verte, qui constitue la réaction de Hayem.

La biliverdine, produit d'oxydation de la bilirubine, se rencontre toujours dans la bile, mais en proportions variables. Elle est toujours plus abondante chez les herbivores.

L'urobiline, que l'on rencontre dans les selles ou dans l'urine, est un produit de réduction de ces pigments. Cette opération s'effectue normalement dans l'intestin en présence des bactéries et dans le rein (Gilbert et Herscher), mais lorsque le foie est atteint par certains toxiques (alcool amylique, phosphore), il fabrique lui-même ce pigment.

Les divers pigments biliaires proviennent de la désintégration de l'hémoglobine : la formule brute de l'hématoporphyrine et de la bilirubine est identique pour les deux substances; les pigments biliaires augmentent dans tous les cas de déglobulisation intense (Stadelmann). Ils sont produits dans le foie, car ils ne se produisent plus après extirpation de cet organe (Stern).

Les *acides biliaires* sont surtout constitués par l'acide glycocholique et l'acide taurocholique, ce dernier existant en proportion beaucoup moindre que le premier dans la bile de l'homme, alors que chez le chien il existe presque seul. Ils se trouvent à l'état de sels de soude, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther; la précipitation de ces sels par ce dernier dissolvant constitue la bile cristallisée de Plattner.

Ces acides sont caractérisés par la réaction générale de Pettenkoffer et fournissent, par modification de la tension superficielle des liquides auxquels ils sont mélangés, la réaction de Hay.

Les acides biliaires sont formés dans le foie; ils sont constitués par un noyau d'acide *cholalique* ou *cholique* $C^{24}H^{40}O^{5}$

combiné au glycocolle pour l'acide glycocholique $C^{26}H^{43}AzO^{6}$ et avec la *taurine* pour l'acide taurocholique $C^{26}H^{45}AzSO^{7}$. L'acide cholique paraît être en relation très étroite avec la cholestérine, mais sa constitution n'a pas encore été déterminée définitivement. Les sels biliaires sont en partie résorbés par l'intestin et reviennent dans le foie ; après mise en liberté de taurine et de glycocolle, l'acide cholique est déshydraté et transformé en dyslysine et acide colloïdique, formes sous lesquelles il s'élimine. Les sels biliaires sont fortement toxiques, ils donnent à la bile une partie de ses caractéristiques physiologiques en raison de leur action sur le cœur, le sang et les muscles.

Propriétés physiologiques de la bile. — La *toxicité* de la bile a été étudiée par Bouchard, qui la reconnaît trois fois plus grande que celle de l'urine. Cette toxicité est surtout due aux pigments et aux sels biliaires ; la bile décolorée perd les deux tiers de son pouvoir toxique. Les sels biliaires seraient moins toxiques que les pigments, mais ils sont plus abondants que ces derniers et la toxicité de ces deux groupes de substances intervient pour moitié dans la toxicité totale.

L'injection sous-cutanée de bile à un animal détermine rapidement de l'apathie, de la somnolence, de la dyspnée et la mort dans le coma au bout d'un temps variable de deux heures à deux jours (Prevost et Binet).

En raison de la présence des sels biliaires, la bile réagit fortement sur la *circulation* lorsqu'elle est administrée par voie intra-veineuse : l'injection de sels biliaires provoque une chute de la pression avec ralentissement du pouls et de la respiration (Feltz et Ritter). Spalitta attribue ces phénomènes à une action sur les nerfs modérateurs du cœur. A doses élevées, le taurocholate de soude détermine l'arrêt du cœur en systole (Sorrentino).

De Bruin attribue également une action à la bilirubine, qui contribuerait nettement à la production de l'hypertension.

Charrin et Carnot ont montré que la bile détermine un abaissement rapide du rayonnement thermique, d'autant plus accentué que les doses sont plus fortes.

La bile possède une action *hémolytique*, qui se traduit, *in vivo*, tantôt par une hémolyse (Richet, Ribadeau-Dumas), tantôt, au contraire, par une augmentation de la résistance globulaire (Vaquez et Rebierre) ; mais, *in vitro*, c'est toujours l'hémolyse qui se produit. Elle est due aux sels biliaires.

On a vu sous l'influence des injections de bile s'établir des lésions des différents organes (reins, corps thyroïde, foie).

La bile est à l'heure actuelle considérée comme le meilleur *cholagogue* et le stimulant normal du foie non seulement en ce qui concerne la fonction biligénique, mais aussi la fonction antitoxique et la glycogénie.

Les travaux de Stadelmann, de Doyon et Dufour ont élucidé le mécanisme de cette action, qui est due exclusivement aux sels biliaires.

L'excrétion normale de la bile dans la première portion du tube digestif permettait de supposer que la bile n'est pas seulement une sécrétion excrémentielle (Bunge) ; les recherches récentes de Schiff, d'Hallion et Nepper ont montré qu'elle constitue l'*excitant normal du péristaltisme intestinal*; elle possède, en outre, une action sur la muqueuse, dont elle facilite la rénovation; elle empêche la coagulation du mucus dans l'intestin (Roger) ; enfin, elle aide à la digestion des graisses en favorisant leur émulsion et en activant l'action du suc pancréatique. Lorsque la bile fait défaut, le coefficient d'absorption des graisses tombe à 50 °/₀ environ (A. Gautier, Al. Robin).

On reconnaît à la bile un pouvoir *antiseptique* considérable; cette action est renforcée par l'alcalinisation du milieu (Nicolle et Aldyl-bey); on a constaté que la bile dissout le bacille typhique, le colibacille, le vibrion cholérique. Elle s'oppose aux putréfactions intestinales. Cette action, d'après Maly et Enrich, serait surtout attribuable à l'acide taurocholique.

Action physiologique des extraits hépatiques. — Les extraits hépatiques sont peu toxiques. Mairet et Vires admettent que ces préparations tuent à la dose de 60 gr. par kilogramme d'animal. La détermination de cette toxicité est fort difficile, car l'injection intra-veineuse d'extrait détermine la mort par coagulation intra-vasculaire.

Gilbert et Carnot ont surtout attiré l'attention sur l'action *coagulante* du foie, et Dastre, expérimentant avec des extraits de digestion papaïnique du foie, a pu dissocier l'action coagulante et anticoagulante ; la chaleur supprime le pouvoir coagulant, laissant intact le pouvoir anticoagulant.

Livon, Parisot, Gautrelet ont signalé une chute de pression sanguine avec ralentissement du pouls survenant après injection d'extrait de foie chez les animaux. On n'est pas d'accord pour savoir à quel constituant attribuer cette action,

et il semble que ce ne soit pas une propriété spécifique.

D'autre part, Spillmann et Demange ont constaté, au contraire, un relèvement de la tension chez les malades auxquels on a administré de l'extrait de foie.

L'extrait de foie absorbé provoque, comme l'ont montré Gilbert et Carnot, une meilleure utilisation des sucres et une diminution de leur excrétion dans les diverses glycosuries expérimentales, toxiques ou traumatiques.

L'action *uropoïétique* des extraits de foie a été démontrée *in vivo*, et, *in vitro*, par Ch. Richet et Chassevant. D'autre part, les observations de Gilbert et Carnot, celles de Mairet et Vires ont permis de constater que l'excrétion de l'urée augmente sous l'influence de l'extrait hépatique ingéré, aussi bien chez les individus sains que chez les malades. L'action sur l'élimination de l'acide urique est moins nette et moins constante.

Enfin, les extraits de foie possèdent une action *antitoxique* réelle *in vitro* et *in vivo*. Elle a été surtout étudiée par Roger, Schiff, Werhoogen.

Syndromes hépatiques — Gilbert a particulièrement étudié les syndromes hépatiques : l'hypohépatie et l'hyperhépatie. L'*hypohépatie*, ou insuffisance hépatique, peut être totale ou partielle : totale, c'est l'ictère grave dont on peut observer chez l'animal la plupart des symptômes après opération de la fistule d'Eck. Partielle, elle peut être expérimentale ou clinique et se manifeste alors, soit par l'insuffisance biliaire, soit par l'insuffisance glycogénique, aboutissant à une glycémie ou à une glycosurie alimentaire, qui a été décrite par Gilbert sous le nom de diabète par anhépatie, et qui guérirait par l'ingestion d'extrait hépatique.

L'insuffisance du foie peut également se manifester sous forme d'insuffisance uropoïétique, caractérisée par une diminution de l'urée et du coefficient azoturique, symptômes susceptibles d'être modifiés par l'ingestion d'extraits hépatiques.

On a mis aussi sur le compte de l'insuffisance hépatique certaines diathèses hémorragipares. On sait d'ailleurs que les hémorragies multiples et répétées sont un des signes qui attirent assez fréquemment l'attention des cliniciens, sur la possibilité d'une affection hépatique.

L'insuffisance partielle du foie peut se traduire aussi par

la diminution du pouvoir fixateur du foie à l'égard des graisses.

Gilbert et Carnot ont mis sur le compte de ce qu'ils désignent sous le nom d'*hyperhépatie* certaines affections (diabète, cirrhose pigmentaire, etc.), qui seraient dues à un véritable hyperfonctionnement hépatique et dans lesquelles l'opothérapie serait contre-indiquée.

Il y a le plus souvent dans ces cas hypertrophie du foie avec hyperazoturie et parfois hyperglycémie.

Dans quelques cas, ils ont constaté, associée ou distincte, une hyperbiligénie avec cholémie et excitation neuro-musculaire et glandulaire.

Indications thérapeutiques de l'opothérapie hépato biliaire. — On a utilisé en thérapeutique une foule de préparations dérivées du foie ou de la bile. Elles s'adressent à des affections totalement différentes, comme on peut le prévoir d'après les propriétés physiologiques qui viennent d'être énoncées, et il faut les étudier séparément.

1. Opothérapie hépatique. — C'est surtout à Gilbert et Carnot que nous sommes redevables de l'opothérapie hépatique dans le traitement des diverses affections du foie.

C'est dans les *cirrhoses atrophiques* qu'ils ont obtenu les plus beaux résultats thérapeutiques. Ils ont constaté dans presque tous les cas une augmentation de la diurèse et de l'azoturie, une diminution de l'ascite, la disparition des hémorragies multiples et l'atténuation des troubles délirants, qui se montrent souvent chez ces malades. La régénération du foie et la guérison persistante ne s'observent que chez des individus dont l'organe est peu touché; dans les autres cas, l'amélioration est transitoire et parfois même nulle.

Leurs recherches ont été confirmées par un grand nombre d'auteurs : Spillmann, Créquy, Hirtz, Gaillard, Perrin, Schoull, et cette indication est aujourd'hui classique dans le traitement des cirrhoses atrophiques, surtout des cirrhoses alcooliques, avec ascite.

Dans la *cirrhose hypertrophique biliaire*, les résultats sont moins nets et le traitement doit être poursuivi pendant de longs mois pour voir diminuer l'ictère et les autres manifestations morbides.

Dans quelques cas de *foie cardiaque*, l'opothérapie hépatique a déterminé une augmentation de l'excrétion urinaire, la dimi-

nution des œdèmes, et a permis d'obtenir une phase de compensation appréciable.

Les propriétés coagulantes de l'extrait hépatique mises en évidence par Gilbert et Carnot ont été utilisées par eux dans le traitement des *diathèses hémorragiques* et des hémorragies de diverses natures. Lorsque celles-ci provenaient d'insuffisance hépatique, les résultats furent satisfaisants. Ils purent même faire cesser des *hémoptysies*, chez des tuberculeux à la troisième période, par cette seule médication, alors que d'autres avaient échoué.

Dans le *diabète sucré*, l'opothérapie hépatique fut utilisée par Gilbert et Carnot, en raison de la prépondérance du foie dans le métabolisme des sucres et dans la genèse et le mécanisme de ce syndrome.

Gilbert admet que le diabète peut être associé soit à une insuffisance fonctionnelle du foie (diabète avec hypohépatie), soit à un hyperfonctionnement de cet organe (diabète avec hyperhépatie).

Dans le *diabète par anhépatie*, le foie ne remplit pas son rôle d'accumulateur des sucres, et après le repas il laisse dans la circulation le sucre provenant des aliments, et, par contre, entre les périodes digestives, laisse l'organisme en manquer. Cliniquement, ce diabète se caractérise par une glycosurie intermittente, disparaissant par le jeûne, avec élimination peu importante de sucre, 40 à 50 gr. au maximum par jour. L'azoturie est modérée (15 à 20 gr. d'urée au plus). La polyurie est peu accusée; il y a de l'indicanurie. C'est le diabète des arthritiques; il est curable par le traitement, mais réapparaît avec facilité (Gilbert et Lereboullet). Dans cette forme, l'opothérapie hépatique réussit. On emploie quelques doses d'extrait de foie de 12 gr. chacune, représentant 100 gr. de foie frais, pour faire disparaître ou diminuer considérablement la glycosurie et améliorer notablement l'état général (Carnot).

Dans les *diabètes par hyperhépatie*, le foie est d'ordinaire volumineux, douloureux et la glande est en pleine suractivité. On constate de l'hyperazoturie avec rapport azoturique exagéré, de l'hyperglycémie considérable, régulière, sans variations rythmiques (100 à 150 gr. de sucre par vingt-quatre heures). L'épreuve de la glycosurie alimentaire ne détermine qu'une élimination tardive. C'est un diabète plus grave pouvant aboutir à la cachexie et au coma diabétique. Dans cette forme, l'opothérapie hépatique ne détermine aucune amélioration,

mais souvent, au contraire, une aggravation de la glycosurie. Les cures arsenicales (La Bourboule) et l'opothérapie pancréatique peuvent provoquer une amélioration.

D'après Carnot, pratiquement, on devra essayer l'opothérapie hépatique dans les différents cas de diabète, mais au bout de quelques jours on continuera ou on supprimera la médication suivant l'effet qu'elle aura produit sur la glycosurie.

Dans la *goutte*, Gilbert et Carnot ont également utilisé l'opothérapie hépatique et en ont parfois obtenu de bons résultats. Cette action peut s'interpréter par l'influence qu'exercent les ferments hépatiques sur le métabolisme des nucléo-albumines, des purines et de l'acide urique. Ils utilisent des doses de 2 à 4 gr. par jour d'extrait hépatique, pendant quinze jours ou trois semaines, entre les accès pour en prévenir le retour.

Von Leyden et Bergell ayant reconnu que le suc de foie normal contient des substances cytolytiques qui sont susceptibles de déterminer la liquéfaction des tissus cancéreux et sarcomateux, en ont conclu que la prolifération des tumeurs cancéreuses était probablement due au défaut ou à l'insuffisance des ferments protéolytiques spécifiques de l'organisme normal. Des essais thérapeutiques effectués par ces auteurs ont montré que l'injection de suc de foie détermine la fonte du tissu cancéreux, mais que cette dissolution des néoplasmes s'accompagne d'intoxication grave.

2. Opothérapie biliaire. — L'opothérapie biliaire a été surtout utilisée dans les affections du tube digestif, en particulier contre la *constipation*. Cette médication a été appuyée par les travaux d'Hallion et de Nepper, qui ont mis en évidence l'action spécifique de cette sécrétion sur l'excito-motricité de la fibre lisse intestinale. On a employé la bile sous forme pilulaire et en lavements; les résultats sont inconstants, mais parfois très satisfaisants.

C'est surtout dans les cas de *fermentations intestinales putrides* et de *stéarrhée* par insuffisance de la sécrétion biliaire que l'opothérapie biliaire fournit les meilleurs résultats. Dans ce dernier cas, l'association de l'opothérapie pancréatique est recommandable.

De même dans l'*ictère catarrhal*, dans la *lithiase biliaire*, dans les *angiocholites* et les *cholécystites*, l'emploi de la bile provoque une augmentation de la sécrétion biliaire, qui détermine une véritable chasse biliaire, mobilise les calculs ou les bouchons muqueux, et diminue la congestion hépatique.

Dans la *colite muco-membraneuse*, on a également préconisé l'emploi de la bile pour éviter la production exagérée de mucus intestinal et empêcher sa coagulation. Cette médication, qui réussit quelquefois, est purement basée sur des hypothèses plausibles, mais il ne faut pas oublier que, dans un grand nombre de cas, la colite muco-membraneuse survient chez des individus qui, comme les cholémiques, présentent une sécrétion biliaire exagérée.

L'action exercée par la bile sur le rythme cardiaque a donné l'idée à Revillot de l'utiliser dans le traitement des *tachycardies* chez les tuberculeux et chez les basedowiens. Le ralentissement du pouls fut, en effet, quelquefois obtenu, mais il ne faut pas oublier que ce phénomène doit être considéré comme un symptôme d'action toxique et il ne faudrait pas essayer de généraliser ces résultats.

Signalons, enfin, que les ophtalmologistes viennent de reprendre l'emploi de la bile comme antiseptique dans le traitement des *conjonctivites* et des *ulcères de la cornée*. Morax a constaté qu'elle est susceptible de déterminer la liquéfaction des bactéries, et en particulier du pneumocoque, et il l'emploie en instillations à la dose d'une à deux gouttes.

Opothérapie hépatique et biliaire dans la tuberculose. — On a utilisé dans le traitement de la tuberculose, l'opothérapie hépatique proprement dite avec la poudre de foie (Triboulet) et avec les extraits hépatiques divers (Gilbert et Carnot), mais bien avant, on employait contre cette affection l'huile de foie de morue, qui peut être considérée comme un véritable extrait huileux de foie.

D'autre part, Lemoine et Gérard ont cherché à utiliser l'action antitoxique du foie en administrant des lipoïdes du foie extraits par l'éther de pétrole auxquels ils ont donné le nom de *paratoxine*. Comme le dit Carnot, cette méthode utilise principalement la cholestérine.

Les résultats expérimentaux chez les animaux ont été satisfaisants et les auteurs ont publié un certain nombre d'observations assez concluantes confirmées par celles de Vandeputh. Ils emploient cette préparation en injections sous-cutanées, profondément poussées dans la région interscapulo-vertébrale, pratiquées tous les deux jours, par séries de vingt à trente suivant les cas.

Préparations. Doses. — On a utilisé le foie frais, la poudre de foie desséché ou les différents extraits (aqueux, glycérinés, alcooliques, huileux).

Le *foie frais* fut la première préparation utilisée par Gilbert et Carnot, qui l'employaient pulpé finement et mis en suspension dans du bouillon tiède, à la dose de 100 à 200 gr. par jour. Les foies provenaient indifféremment du veau ou du porc.

L'administration de cette préparation leur a donné d'excellents résultats et elle est d'ordinaire bien supportée par les malades.

On a également prescrit des macérations du foie dans du sérum, administrées en lavements.

La préparation actuellement la plus employée est la poudre de foie ou *hépatine*. Elle est obtenue par simple dessiccation rapide de l'organe, fragmenté et pulpé.

Il est de première importance pour le foie de faire cette dessiccation avec une grande rapidité et à basse température, à cause de la richesse considérable de cet organe en ferments de toutes sortes.

Cette dessiccation complète doit être effectuée en moins d'une heure; par l'emploi du vide, on arrive facilement à opérer à une température assez basse, ne dépassant pas 30°. Cette poudre représente 15 à 17 °/₀ du poids de foie frais. Elle s'administre sous forme de comprimés dosés à 10 centigr. de poudre ou de *pilules encapsulées* solubles seulement dans l'intestin à la dose de 4 à 10 par jour.

Il est assez facile de reconnaître rapidement si une préparation de foie est bonne ou non. Il suffit de prendre une pincée d'hépatine et de la mettre dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique à 35 ou 36°; on la laisse macérer pendant une heure. Au bout de ce temps, on filtre. Le liquide clair qui passe doit être extrêmement riche en catalase : quelques gouttes versées dans un peu d'eau oxygénée décomposent violemment et rapidement ce liquide avec dégagement d'oxygène.

Toute poudre de foie ne présentant pas cette réaction nette doit être considérée comme une préparation à rejeter.

Une autre méthode préconisée, mais moins commode pour juger de la valeur d'une préparation opothérapique de foie, consiste à doser le glucose contenu dans une macération de poudre.

On a utilisé successivement les extraits aqueux, salins, alcalins, alcooliques et même des extraits préparés par digestion pepsique, pancréatique ou papaïnique. On a reconnu

qu'ils ne présentaient aucun avantage marqué sur la poudre de foie bien préparée et on a renoncé à leur emploi.

Sous le nom d'*Exo-hépatine*, on prépare un suc normal de foie de porc, qui correspond à son poids d'organe frais. Ce liquide glycériné est particulièrement actif et contient la totalité des ferments du foie sous un état d'activité analogue à celui de l'organe frais.

Nous ne citerons que pour mémoire les huiles de foie de morue, qui sont des extraits huileux et tendent à être remplacées par les préparations de cholestérine plus actives.

La *bile* employée en opothérapie est généralement celle du bœuf, du porc ou du mouton. A l'état frais, elle n'est guère utilisée qu'en lavements, car elle possède un goût amer et nauséeux.

Le plus souvent, la bile fraîchement recueillie est desséchée dans le vide à basse température. Ainsi préparée, elle représente environ 14 % du poids de la bile fraîche.

On utilise également la bile décolorée par le charbon animal et filtrée, puis desséchée. On obtient ainsi un produit pulvérulent, blanc-grisâtre, absolument inaltérable.

La bile s'administre en pilules, enrobées pour ne subir que la digestion intestinale, à la dose de 10 à 50 centigr. par jour. On a également prescrit des lavements contenant de 30 à 80 centigr. de bile desséchée.

On a préconisé l'association de la bile avec l'extrait pancréatique ou l'extrait intestinal pour essayer de réaliser la sécrétion type de l'intestin normal.

CHAPITRE IX

OPOTHÉRAPIE RÉNALE

Le rein est surtout une glande à sécrétion externe ; sa sécrétion interne n'a été mise en évidence que dans ces dernières années, à la suite des travaux de Renaut, Dieulafoy, R. Dubois. Brown-Séquard avait antérieurement soutenu l'existence de cette sécrétion interne, mais ses expériences avaient été battues en brèche par d'autres observations, qui avaient montré que les survies obtenues chez les animaux néphrectomisés à la suite d'ingestion d'extrait rénal, pouvaient s'observer sans faire intervenir aucune médication (Chatin et Guinard).

Cependant le tissu rénal paraît être doué d'une activité propre, lui permettant de réaliser un certain nombre de synthèses et de jouer un rôle important dans le métabolisme des substances organiques de l'économie.

Ces propriétés peuvent être mises en évidence dans les extraits rénaux; d'autre part, le sang efférent de la veine rénale paraît posséder des propriétés physiologiques et thérapeutiques utilisables.

L'étude de la structure et des propriétés du rein en tant qu'organe d'excrétion ne nous arrêtera pas et nous nous contenterons de rappeler que les cellules rénales à bâtonnets cytoplasmiques des tubes contournés, de la branche large de l'anse de Henle, de la pièce intermédiaire de Schweigger-Seidel, présentent une véritable activité sécrétoire, caractérisée par un dispositif spécial de vacuoles à paroi active, où s'élaborent des substances nouvelles, liquides ou grains de segrégation ; ce

même épithélium excrète à travers sa cuticule striée, un produit définitif, dans la lumière des tubes urinifères, mais il est possible qu'un certain nombre de ces produits de transformation soient résorbés et puissent influencer la nutrition générale.

En ce qui concerne les diastases du rein, rappelons que Bunge et Schmiedeberg ont montré que cet organe effectue la synthèse de l'acide hippurique en partant de ses générateurs, glycocolle et acide benzoïque.

Abelous a reproduit cette action synthétique avec des extraits rénaux.

Loeper et Ficaï ont signalé dans le rein une *lipase*.

Hedin et Roweland ont trouvé un ferment protéolytique agissant en milieu acide. Les recherches d'Abderhalden et de ses collaborateurs ont montré qu'il existe dans le rein des ferments capables d'hydrolyser certains polypeptides. Schittenhelm a démontré chez des animaux l'existence d'une *uricase*, qui existe aussi dans le rein de l'homme.

L'extrait aqueux de rein de cheval oxyde la morphine, qu'il transforme en oxymorphine. Ce même extrait, bouilli, perd ce pouvoir. Gérard et Nicolas ont trouvé dans la couche corticale du rein de cheval un ferment capable de transformer la créatine en créatinine.

D'après Gérard, un extrait de rein de cheval filtré, de manière à ne plus contenir d'éléments cellulaires, est encore capable de transformer le glycogène en glucose, le gaïacol en pyrocatéchine; l'acide oxalurique en acide oxalique.

Ce même extrait dédouble le lactose, mais est sans action sur l'amidon et l'inuline.

Lambert a montré que l'extrait de substance corticale de rein de cheval dédouble le gaïacol, le salicylate de méthyle, le salol, le bétol, le salophène, le benzo-naphtol, l'éther amylsalicylique, la salicine et la populine; l'aniline est séparée de l'acétanilide et de la méthyl-acétanilide.

Charlien n'a trouvé le ferment dédoublant la salicine que dans les reins des herbivores.

Le rein de cheval contient, en outre, un ferment capable de dédoubler la phloridzine, et qui n'existe pas dans le rein des autres animaux tels que le chien, le lapin, le mouton, le bœuf, enfin l'homme.

Battesti et Barraga ont constaté que l'extrait de rein humain contient aussi des ferments capables de dédoubler le salol, le

benzo-naphtol, l'acétanilide et le gaïacol, de même que l'aspirine, le tannigène et l'albuminate de mercure.

Les extraits de rein, préparés d'une façon aseptique, contiennent de l'amylase, de l'invertase, de la caséase, des oxydases, probablement aussi de la pepsine et de la lipase; pas d'uréase et pas de ferments réducteurs. Cependant Abelous croit à l'existence de ferments réducteurs.

Action physiologique des extraits rénaux. — On sait que les animaux néphrectomisés meurent beaucoup plus rapidement que ceux chez lesquels l'excrétion urinaire est supprimée par ligature double des uretères; cette différence tient à la persistance dans l'organisme du tissu rénal, qui retarde l'intoxication urémique.

Brown-Séquard et d'Arsonval avaient observé que l'injection d'extrait de rein à des animaux néphrectomisés prolongeait leur existence.

M. Meyer, étudiant l'urémie expérimentale, a constaté après eux, que des animaux, rendus urémiques et présentant la respiration de Cheyne-Stokes, recouvraient une respiration normale à la suite d'injection d'extrait de rein.

Teissier et Fraenkel auraient observé une augmentation de l'élimination des toxines urinaires par l'injection d'extrait rénal.

Vitzou a injecté à des chiens, après néphrectomie double, du sang rénal, et a obtenu ainsi des survies plus longues que chez les témoins. Mais Chatin et Guinard ont constaté chez des chiens témoins, néphrectomisés et sans traitement, des survies aussi longues que celles qu'avait obtenues Vitzou.

Lévis, Castaigne et Rathery pensent que les expériences de Vitzou ne sont pas concluantes, en raison de la variabilité considérable de la résistance individuelle des animaux en expérience.

M[lle] Stern, sous la direction de M. Prévost, a repris soigneusement ces expériences et est arrivée à la conclusion qu'il ne saurait être question un seul instant de prolongation d'existence, chez les animaux néphrectomisés par l'injection d'extrait de rein, pas plus que par l'injection de sang de veine rénale ou de sérum.

Toxicité des extraits rénaux. — Castaigne et Rathery ont montré que l'émulsion rénale est toxique, même à dose faible. Albarran et Léon Bernard, Carles et Michel ont confirmé ces

résultats : mais Arquembourg conteste l'interprétation de ces expériences, les animaux en expérience ayant été des herbivores auxquels on a fait ingérer, ou on a injecté, des matières animales à doses suffisantes pour déterminer des troubles, en raison de leur seule constitution.

Lorsqu'on injecte à des animaux de l'extrait rénal, leur sérum devient susceptible de léser *in vivo* et *in vitro* les reins de l'espèce animale qui a fourni l'extrait. Les cytotoxines, ainsi fabriquées, ont une action élective sur le rein, comme l'ont démontré Maragliano, Delamarre, Levis, mais peuvent également en posséder une sur le foie (Pettit et N. Fiessinger). Le sérum néphrolytique provoque, d'autre part, des troubles nerveux pouvant aboutir au coma. L'animal présente également les troubles cardiovasculaires de l'urémique et un tableau symptomatique tout à fait différent de celui de l'animal néphrectomisé.

Les recherches de Marc Levis tendent à montrer que l'extrait rénal n'agit pas par action antitoxique directe, mais simplement comme stimulant du parenchyme rénal ; c'est ce qui expliquerait son insuccès, lorsque, par néphrectomie double, il n'existe plus de tissu rénal et, au contraire, son succès dans les cas de lésions partielles.

Les extraits de rein agissent plus spécialement sur la pression sanguine et sur le fonctionnement du rein.

Parizot a indiqué que, dans les cas de néphrites aiguës, la tension sanguine était souvent fort abaissée et qu'elle se relevait manifestement sous l'influence des extraits rénaux. Ce fait clinique est en concordance avec les expériences de Tiegerstedt et Bergmann, de Livon qui constatent toujours une augmentation de la tension sanguine à la suite d'injection d'extrait rénal.

La macération du rein semble avoir une action diurétique considérable. Elle a été constatée par Choupin, Charrier, Augusti, Pi y Suñer, Arquembourg, Long, Renaut, Page, Dardelin, etc., etc.

Elle s'accompagne, d'ordinaire, d'une augmentation de l'élimination des chlorures, de l'urée et d'une diminution de l'albumine urinaire.

Les effets de l'opothérapie rénale sont surtout marqués lorsque le rein est encore susceptible de réagir et qu'il est simplement surmené fonctionnellement.

On a attribué, en outre, à l'extrait rénal un pouvoir anti-

toxique. R. Dubois admet l'existence normale d'une antitoxine rénale dont le rôle consisterait à détruire à leur passage dans le rein certaines substances toxiques provenant de l'activité normale de l'organisme. Cette notion purement théorique a été également soutenue par Blanc dans sa thèse, mais elle n'est nullement prouvée.

Indications thérapeutiques. — L'opothérapie rénale a été préconisée dans l'urémie pour agir contre l'intoxication urémique et dans le traitement des néphrites aiguës ou chroniques pour déterminer une stimulation du fonctionnement du rein.

Un certain nombre d'auteurs, Dieulafoy, Renaut, Teissier, ont employé, soit des macérations de rein de porc, soit même le sérum de veines rénales dans l'*intoxication urémique.* Dans un certain nombre de cas, les résultats ont été tout à fait satisfaisants; sous l'influence de la médication, la diurèse s'établit, et avec elle on observe la cessation des troubles respiratoires, des vomissements, des troubles nerveux; les épanchements séreux diminuent par suite de la modification de la perméabilité rénale.

C'est surtout dans les attaques d'urémie brusque par congestion ou accompagnant une maladie infectieuse que cette médication a donné les effets les plus nets.

Dans les *néphrites aiguës* des enfants, suite de rougeole, de scarlatine, de diphtérie, Concetti et Spolverini ont vu les malades s'améliorer rapidement et guérir dans la plupart des cas.

Chez les adultes, Pastre, Roland, Arquembourg ont obtenu également des succès dans des cas de néphrites accompagnant la scarlatine, la fièvre typhoïde ou un état puerpéral.

D'après ces derniers auteurs, on voit disparaître très rapidement les cylindres épithéliaux, les hématies, et l'albumine se réduit, en même temps que l'élimination urinaire redevient normale.

Dans les *néphrites chroniques*, les résultats sont naturellement beaucoup moins constants, suivant l'état et l'étendue du processus dégénératif.

Cependant, dans la plupart des cas, cette médication provoque une débâcle urinaire avec exagération de l'élimination de l'urée et des matières azotées incomplètement oxydées, qui accompagne l'augmentation de l'excrétion chlorurée.

Ces phénomènes sont transitoires et, comme le dit justement

CARNOT, l'opothérapie rénale ne guérira pas plus un brightique que la digitale ne guérira les lésions valvulaires d'un cardiaque.

On a publié un grand nombre d'observations de néphrites goutteuses, saturnines, cardiaques, tuberculeuses, améliorées ou même guéries; il faut admettre ces résultats avec la plus grande réserve et utiliser l'opothérapie rénale dans les seuls cas où les néphrites chroniques anciennes présentent des périodes d'exacerbation sous une influence quelconque.

CASTAIGNE, GILBERT, CARNOT ont attiré l'attention sur ce fait que l'opothérapie rénale est parfois contre-indiquée. Toutes les fois que, sous son influence, on ne voit pas augmenter l'élimination urinaire, il faut cesser son administration.

On apprécie sûrement son effet par le dosage de l'urée et des chlorures éliminés, mais non par la seule évaluation de l'albumine, qui est souvent trompeuse.

Préparations et doses. — Le rein a été utilisé tout d'abord à l'état frais, finement pulpé ou en macération.

On consomme surtout le rein de porc, dont on fait prendre la pulpe délayée dans du bouillon tiède le matin à jeun. Un demi-rein par jour est la dose habituellement prescrite.

RENAUT a donné la technique suivante pour obtenir une macération active du rein : pulper deux ou trois reins de porc, les triturer au mortier avec 450 cm³ de sérum physiologique; laisser à la glacière pendant quatre heures, décanter le liquide et faire absorber au malade en trois ou quatre doses dans les vingt-quatre heures.

Pour masquer le goût, y ajouter, en cas de répugnance du malade, une cuillerée à soupe de bouillon concentré.

Cette macération est administrée pendant dix jours consécutifs au maximum; dans quelques cas, où cette médication avait été prolongée plus longtemps, on a vu survenir de l'embarras gastrique avec nausées, vomissements, des sueurs sentant l'urine, des éruptions papuleuses ortiées (CHOUPIN).

RENAUT, dans ces derniers temps, a préconisé l'emploi de cette macération en *lavements*.

La substance rénale corticale rapidement desséchée à froid et désignée sous le nom de *rénine*, constitue une préparation aussi active que la macération.

Elle se conserve fort bien et est facilement absorbée par les malades sous forme de comprimés dosés à 10 centigr. ou de

pilules encapsulées à la dose de 0,25 à 5 et même 8 gr. par jour correspondant à 5 fois leur poids de substance fraîche.

Sous le nom d'*Exo-rénine*, on prépare également un extrait glycériné très actif, qui constitue en quelque sorte un véritable suc du rein. Cette forme pharmaceutique avait été employée initialement par Dieulafoy et Charrier, auxquels elle avait donné de bons résultats.

L'administration se fait par voie gastrique; la voie hypodermique n'est plus utilisée, en raison des nombreux inconvénients qu'elle présente.

Brown-Séquard et d'Arsonval avaient vu que le sang rénal retarde l'apparition des accidents lorsqu'il est injecté à des animaux néphrectomisés.

Teissier (de Lyon) et quelques autres auteurs ont utilisé des injections de sérum de la veine rénale recueilli aseptiquement chez la chèvre.

On pratique journellement trois injections de 20 cm^3 de ce sérum sous la peau de l'abdomen. Cette méthode, en raison de la difficulté de l'obtention de ce sérum, ne s'est pas diffusée, bien qu'elle ait donné des résultats satisfaisants.

Signalons, enfin, les tentatives d'utilisation du *sérum antinéphrotoxique* (Casper et Engel), de *néphropoïétines* (Carnot et Lelièvre), qui resteront longtemps encore des méthodes de laboratoire.

CHAPITRE X

OPOTHÉRAPIE GÉNITALE

L'opothérapie génitale est peut-être celle qui est le plus souvent employée ; en tous cas, ce sont les recherches pratiquées à la fin du siècle dernier sur les organes génitaux qui ont donné à cette méthode thérapeutique l'essor qu'elle a pris. On a utilisé, d'une part, le testicule et la prostate ; d'autre part, l'ovaire, le corps jaune, l'utérus, le placenta et les glandes mammaires.

I. — *Opothérapie testiculaire.*

L'opothérapie testiculaire est mentionnée dans toutes les matières médicales anciennes et l'usage aphrodisiaque des testicules d'animaux se retrouve dans les recettes populaires de toutes les civilisations et de tous les temps. Les testicules de taureau, de cerf, de coq étaient les plus employés et ETTMULLER, dans sa *Pharmacopée*, consacre un chapitre à l'étude de leurs propriétés thérapeutiques.

MATTÉI (1872-1878), le premier, insiste scientifiquement sur la résorption de la liqueur séminale et l'action excitante et tonique qu'elle exerce chez l'homme et chez la femme.

Un an plus tard, BROWN-SÉQUARD, ayant expérimenté sur lui-même l'action du suc orchitique, suscita rapidement l'emploi de cette médication.

Depuis quelques années, les travaux des histologistes, tels que ANCEL et BOUIN, PRENANT, LOISEL, BRANCA, ont montré que la glande interstitielle est le siège d'une sécrétion interne et

que cette sécrétion exerce une action importante sur la nutrition générale de l'individu.

Le testicule est un organe glandulaire développé aux dépens de l'épithélium germinatif qui recouvre la membrane du corps de Wolf. Après la naissance, il descend dans les bourses et y reste suspendu par ses vaisseaux et ses canaux excréteurs entouré d'une séreuse (vaginale) qui garantit sa mobilité. Il est constitué par l'*albuginée*, membrane fibreuse blanche, qui non seulement l'entoure mais le pénètre sur son bord supérieur pour former les cloisons interlobulaires, qui délimitent les lobules glandulaires de l'organe, chez l'enfant.

Le tissu propre de cette glande se présente sous la forme d'une pulpe molle, demi-fluide, de coloration brun-jaunâtre, formée par des canaux très fins, divisée en deux parties : d'une part, des organes producteurs de spermatozoïdes, d'autre part, de simples conduits excréteurs.

Les canalicules séminipares repliés sur eux-mêmes, présentent un revêtement épithélial constitué par deux types de cellules : la cellule de Sertoli et les cellules séminales proprement dites. Chez le vieillard, dans le testicule ectopié, la cellule de Sertoli constitue seule le revêtement épithélial des tubes séminifères. Les véritables cellules séminales comportent les spermatogonies, les spermatocytes, les spermatides et les spermatozoïdes. Ces derniers constituent le terme ultime et parfait de l'évolution des premiers : ils sont considérés comme des cellules transformées présentant quelques analogies avec les cellules à cils vibratils, très mobiles, et constituant une partie seulement de la substance nucléaire de la cellule mère, leur chromatine étant condensée et localisée au niveau de la tête.

Le tissu fibreux intercanaliculaire est composé de fibres conjonctives élastiques, de cellules fixes et de *cellules interstitielles*.

Ce sont de grosses cellules polyédriques ou ovoïdes, à noyau sphérique, volumineux, avec cytoplasme abondant, groupées sous forme d'îlots plus ou moins volumineux entre les canalicules séminipares, en formant quelquefois des amas autour des vaisseaux sanguins.

Elles sécrètent des matériaux multiples et mal connus : des granulations graisseuses, des cristalloïdes présentant la forme de bâtonnets, des masses pigmentaires développées surtout chez le vieillard.

On a désigné l'ensemble de ces éléments sous le nom de *glande interstitielle.*

Dans ces dernières années, Bouin et Ancel ont voulu faire jouer à ces cellules un rôle prépondérant dans la formation des caractères secondaires sexuels : ce serait à ces éléments que serait dévolue la sécrétion interne du testicule.

Composition chimique. — On trouve dans le testicule, en dehors des albuminoïdes ordinaires, des lécithines, du glycogène et une grande quantité d'acides nucléiniques.

Lorsqu'on étudie sa composition chimique, on est frappé par les différences de quantités de graisses et de lipoïdes qui existent dans ces organes, suivant qu'on les considère avant ou pendant la vie génitale de l'animal. Elles augmentent rapidement à cette période, encore plus que la glande elle-même, qui s'accroît considérablement.

Gerhartz et Von der Heide ont constaté que le poids du testicule d'un taureau âgé d'un an était de 161 gr.; le poids d'un testicule de veau de quatre à six mois est de 7-8 gr.

Physiologie. — Nous ne nous occuperons pas ici de la sécrétion externe du testicule qui n'est utilisée comme médicament opothérapique qu'en Extrême-Orient, où elle passe pour être spécifique de la chlorose.

En ce qui concerne la sécrétion interne, c'est Berthold, qui en 1849 a montré le premier l'importance du testicule sur l'évolution de l'individu.

On a apporté depuis quelques années une série de preuves indubitables en faveur de l'existence d'une sécrétion interne des glandes génitales. De nombreuses expériences ont montré que les testicules ont une action sur l'organisme, non pas par la voie nerveuse, mais par la voie sanguine. L'extirpation d'un seul testicule n'a pas d'influence sur le développement unilatéral du même côté du corps, ce qui devrait se produire si la connexion était nerveuse.

Les expériences variées exécutées par Nussbaum et Gerhartz ont montré que la puberté et tous les caractères sexuels secondaires dépendaient exclusivement de substances chimiques fabriquées par les testicules et déversées dans l'organisme par le torrent circulatoire. Malheureusement, nous ignorons encore quels sont les éléments particuliers du testicule auxquels il faut attribuer cette sécrétion interne.

Nussbaum attribuait ce rôle aux spermatozoïdes, Schmaltz aux spermatogonies, Ancel et Bouin aux cellules interstitielles; mais on peut dire qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun fait entraînant la conviction dans un sens ou dans un autre.

On n'a pas encore réussi à isoler la sécrétion interne du testicule, quoiqu'il semble que les extraits glycérinés représentent une grande partie des propriétés spécifiques de cette sécrétion (d'Arsonval, Brown-Séquard, Loewy et Richter, Strassmann).

Les extraits salins ou les précipités qu'on produit dans ces extraits au moyen d'acides, de même que les extraits alcooliques, sont absolument inactifs.

Gerhartz dit à ce sujet, qu'en ce qui concerne, en particulier, la *spermine*, que Poehl prétend avoir isolée du testicule, il n'existe pas l'ombre d'une preuve qu'il s'agisse là d'une substance représentant réellement le principe actif du testicule.

Loisel, pour expliquer l'augmentation de poids qui suit la castration, a essayé d'apporter la preuve de l'existence d'une sécrétion interne du testicule, qui aurait la propriété de faciliter le pouvoir lipolytique de l'organisme.

Boruttau, Buschan pensent que certains résultats extraordinaires signalés de tous côtés par différents auteurs, à la suite d'injections d'extraits testiculaires, peuvent être mis en grande partie sur le compte de la suggestion, mais qu'on ne peut cependant nier certains faits bien établis, tels que l'augmentation de la capacité de fournir du travail musculaire après l'injection d'extrait de testicule. Ces faits ont été démontrés par de très nombreuses recherches, et en particulier par les expériences ergographiques de Zoth et Prigl et celles de Vitto Capriati.

Les extraits testiculaires agissent également d'une façon très nette sur la nutrition générale. Sous leur influence, le coefficient d'utilisation azotée est considérablement augmenté et les matières azotées extractives diminuent; le rapport de l'acide urique à l'acide phosphorique s'abaisse; l'élimination des chlorures augmente; l'alcalinité du sang s'élève sensiblement; tous phénomènes indiquant une accélération et une amélioration des combustions organiques. Ces phénomènes sont surtout accentués chez les cryptorchides ou les castrats; dans ces cas, en dehors de l'augmentation de la nutrition générale, on observe un rétablissement de la croissance normale.

Il serait par conséquent fort intéressant d'arriver à isoler la substance active.

Quant à la spermine de Poehl, dont nous avons parlé plus haut, Schreiner a montré que c'est l'éthylènimine. Poehl s'est efforcé, sans grand succès d'ailleurs, de démontrer que son produit ne correspond pas à la formule de ce corps, ni à celle de la pipérazine, et que son action spécifique doit la faire considérer comme un catalysateur remarquablement actif.

Dixon a entrepris récemment de nouvelles recherches sur la composition des substances actives des extraits testiculaires, et il est arrivé à la conclusion qu'il faut distinguer les effets dus aux nucléoprotéides, effets oxydatifs ou toniques attribués par Poehl à la spermine, et les effets dus aux bases (leucomaïnes).

Résultats de la castration. — La suppression de la fonction testiculaire donne des résultats qui varient suivant que le sujet est ou non développé.

Les expériences de Godard, de Poncet, de Selhain, de Perche, chez les sujets jeunes, ont montré la persistance des cartilages de conjugaison, de sorte qu'il se produit une élongation des os. On a constaté, d'autre part, la persistance des épiphyses des os longs des eunuques, à un âge déjà avancé.

L'émasculation produit chez le bœuf une élongation de la tête, portant surtout sur les os de la face.

Chez l'étalon, elle provoque une augmentation du poids du cervelet et une diminution de celui des hémisphères.

Chez le mouton émasculé, le poids de la laine est intermédiaire entre celui du mâle et de la femelle.

En outre, la castration influence toujours les mœurs, la voix, les échanges gazeux (Loewy et Richter).

Les propriétés de la glande interstitielle ont été surtout mises en évidence chez les animaux cryptorchides. On sait que chez eux les tubes séminifères s'atrophient et qu'au contraire la glande interstitielle s'hyperplasie. Or, ces animaux conservent toutes les apparences de leur sexe, de même que le caractère d'animaux entiers. Ainsi, les chevaux cryptorchides sont vifs, ardents, méchants même et cependant ils sont inféconds. Les différences d'habitus, de nutrition qui existent entre les castrats et les cryptorchides suffiraient, à eux seuls, à démontrer l'importance de la glande interstitielle.

Syndrome testiculaire. — L'insuffisance ou la suppression de la fonction testiculaire entraîne des troubles différents, suivant qu'elle a lieu pendant la croissance, après la croissance, ou à la vieillesse.

Pendant la croissance, elle se manifeste par les caractères qu'on observe après la castration : en somme, absence complète ou à peu près des caractères mâles.

Pour LAIGNEL-LAVASTINE, à l'infantilisme testiculaire correspond le puérilisme mental.

Après la croissance, on ne constate guère que des modifications de nutrition aboutissant à l'obésité et des changements de caractère.

Dans la vieillesse, on remarque une certaine augmentation de la faiblesse musculaire et l'accentuation de la sénilité.

ANCEL et BOUIN ont signalé que chez certains cryptorchides, la glande séminale n'existe pas, mais la glande interstitielle a un développement normal; or, ces cryptorchides sont en tout semblables à des entiers.

Chez les cryptorchides, la puissance génitale et l'appétit sexuel sont conservés, tandis que chez l'individu qui a été atteint de suppression totale de la glande interstitielle il y a absence complète de désirs sexuels, et souvent un affaiblissement de l'intelligence.

CARNOT et BAUFLE ont décrit un syndrome d'hyperorchidie chez l'homme, caractérisé par une agitation, une suractivité et une instabilité souvent extrême. Il y a hypersécrétion salivaire et gastrique. Ces auteurs distinguent, d'une part, des crises paroxystiques d'hyperorchidie (spontanée, occasionnelle, saisonnière); d'autre part, des syndromes permanents d'hyperorchidie, réalisant un véritable tempérament génital, ou provoqués par un entraînement glandulaire progressif, ou par certains états morbides (tuberculose), thérapeutiques, etc.

Emploi thérapeutique. — *Insuffisance testiculaire.* — BROWN-SÉQUARD a surtout préconisé l'opothérapie orchitique dans les cas où la fonction testiculaire est insuffisante.

Lorsqu'elle est due à la vieillesse, il faut s'en accommoder; lorsqu'elle survient transitoirement chez l'adulte et se traduit par de l'impuissance avec asthénie générale, cette médication donne souvent d'excellents résultats, autant peut-être par action psychique que par action pharmacodynamique proprement dite.

On l'a également prescrite contre les troubles généraux déterminés par la castration chirurgicale (cancer, tuberculose du testicule).

Troubles de nutrition. — Chez l'enfant Maisonneuve et Monziols ont traité par cette médication l'excès de rapidité de croissance, avec anémie et faiblesse, qu'ils rattachaient à une insuffisance testiculaire.

Galippe, dans sa thèse, cite des améliorations survenues dans les cas de troubles de croissance et de rachitisme à la suite de l'emploi de laitances de poissons.

L'emploi de l'opothérapie testiculaire dans la *chlorose* des jeunes filles est basé sur un certain nombre d'observations de guérison de cette maladie par le massage. Défougère admet que le liquide séminal contient un principe spécifique qui, absorbé par les muqueuses vaginale et utérine, agirait sur l'ovaire en lui faisant sécréter une antitoxine, qui neutraliserait les hémolysines. Cet auteur, Girod, Almenescher ont obtenu des guérisons rapides par injection hebdomadaire de 3 cm^3 de suc testiculaire de taureau.

Chez le vieillard, la *sénilité* peut être combattue par cette médication, et Brown-Séquard a retrouvé, par elle, un regain d'activité physique et intellectuelle. Cette médication, un moment en vogue, est maintenant à peu près délaissée.

Maladies du système nerveux. — En raison de son action tonique sur la nutrition et le système nerveux central, l'opothérapie orchitique a été utilisée dans un certain nombre d'affections : par Zoth et Loth dans l'asthénie musculaire, par Deydier dans la chorée, par Depoux dans l'ataxie musculaire, par Goizet dans la paralysie ; la plupart du temps les résultats sont passagers et ne se maintiennent pas.

Par contre, dans la *neurasthénie*, les effets constatés par Sciallero sont beaucoup plus positifs, mais les améliorations sont surtout dues à l'action tonique qu'exerce l'opothérapie orchitique sur la nutrition générale.

Préparation. — On peut utiliser la glande fraîche, la glande sèche, ou des extraits aqueux, glycérinés ou huileux.

La voie sous-cutanée est abandonnée aujourd'hui ; on se sert presque exclusivement de la voie gastrique, et on prescrit, soit, très rarement, la glande fraîche, soit la poudre d'organe desséché dans le vide, dont on administre des doses allant de 30 centigr. à 2 gr. par jour.

Sous le nom d'*Orchitine*, on prépare l'extrait total sous forme de pilules encapsulées, qui renferment 0,10 de glandes ; on les prescrit à la dose de 4 à 10 par jour.

On a préconisé l'emploi d'extraits glycérinés pour faire des injections hypodermiques. Ces extraits sont difficiles à préparer, et surtout difficiles à conserver.

Les extraits alcooliques ou aqueux ne valent rien.

Sciallero a recommandé, il n'y a pas longtemps, des extraits huileux, qui seraient riches en substances phosphorées et en lécithine. L'auteur aurait expérimentalement démontré l'activité de ce produit en rendant inoffensives des doses de sulfate d'atropine mortelles pour le cobaye.

Personne n'a jamais confirmé ces recherches, et on a le devoir jusqu'à plus ample informé d'être très sceptique à cet égard.

II. — *Opothérapie prostatique.*

La prostate est une glande annexe de l'appareil génital mâle qui se développe autour de la portion initiale de l'urètre. Cet organe est impair et médian, situé au-dessous de la vessie, au-dessous de l'aponévrose périnéale moyenne, derrière la symphyse pubienne et en avant de l'ampoule rectale.

Le volume de la prostate varie beaucoup suivant les âges. Rudimentaire chez le nouveau-né et chez l'enfant, la prostate mesure chez l'homme, de 45 à 50 ans, 28 mm. de longueur, sur 40 mm. de largeur et 25 mm. d'épaisseur. Son poids est de 20 à 25 gr.

La prostate est formée d'un stroma musculaire et d'éléments glandulaires. Les éléments glandulaires appartiennent au groupe des glandes en grappe et se composent d'acini auxquels font suite des canaux excréteurs. Ces glandes sont au nombre de 30 à 40 et sont disposées en rayons autour du canal de l'urètre ; elles sont très inégales en volume.

En comprimant la prostate après la mort, on fait sourdre dans le canal de l'urètre, au niveau des canaux excréteurs de la glande, un liquide laiteux, filant à réaction acide.

On ne sait rien de précis sur une sécrétion interne de la prostate.

Dans ces derniers temps, elle a été étudiée par certains auteurs. Griffiths a soutenu récemment qu'il n'existait pas de relation causale entre l'impuissance sénile et l'hypertrophie

prostatique de cet âge, mais qu'il existait une relation entre l'atrophie du testicule et la prostate.

D'après Walther, l'injection d'extrait de testicules à des chiens mâles châtrés empêche l'atrophie de la prostate.

Les expériences de Walker, sur le rôle du suc prostatique dans la conservation et la mobilité des spermatozoïdes, ne peuvent rien faire présumer de la sécrétion interne puisqu'il s'agit, dans ce cas, du rôle physiologique de la sécrétion externe de la prostate.

Posner, Haberern, Serralach et Parès et d'autres ont injecté à des chiens une macération aqueuse de prostate, et ils concluent de leurs expériences que la sécrétion prostatique interne règlerait la spermatogénèse, qui serait excitée à petite dose et supprimée à forte dose.

Bartrina n'a pas pu reproduire ces expériences et les conteste. Puig y Surida, Compan, pensent également que la prostate n'a pas de sécrétion interne ayant une influence sur la spermatogénèse.

Albarran est du même avis, et pour lui, la diminution de la puissance génitale à la suite de prostatectomie est due à des lésions nerveuses opératoires.

Quelques chirurgiens ont signalé des accidents mentaux chez les prostatectomisés. Volcker a observé un suicide au bout de cinquante jours; Rumpel a remarqué que tous ses opérés sont devenus mélancoliques et que deux parmi eux se sont suicidés.

Rovsing constate aussi que les prostatectomisés deviennent mélancoliques. Beard, Barucco croient que la prostatectomie est une cause fréquente de neurasthénie. Drobny a signalé qu'un grand nombre d'affections prostatiques s'accompagnent de neurasthénie.

Haberern, Neisser tendent à admettre qu'il y a un rapport étroit entre la prostate et la moelle osseuse, se basant sur le fait que les cancers de la prostate sont très fréquemment accompagnés de métastases médullaires.

Propriétés des extraits. — Quelques auteurs, tels que Camus, Gley, Jappelli, Matozz-Ocafa ont étudié l'action physiologique des extraits prostatiques et ont reconnu que le liquide prostatique exercerait une action coagulante sur le contenu des vésicules séminales chez le hérisson et chez le cobaye.

La prostate, dont la constitution chimique est totalement

inconnue, est assez toxique : une dose d'extrait correspondant à 1 gr. de prostate fraîche est capable de tuer un chien de 7 à 8 kg., mais cette toxicité varie suivant l'âge de l'animal qui fournit la glande.

Les extraits prostatiques provoquent surtout des troubles respiratoires et agissent sur les centres bulbo-médullaires.

Enfin, Gley et Thaon ont montré que les extraits prostatiques possèdent une action hypertensive et cardio-modératrice.

Emploi thérapeutique. — L'opothérapie prostatique a été essayée dans le traitement de l'*impuissance*; on comptait sur l'action de la spermine que les extraits contiennent en assez grande quantité. Les résultats ont été peu nets.

Bazy l'a utilisée dans le traitement de l'*hypertrophie de la prostate* et il a pu constater, ainsi que Reinert, à la suite de l'emploi d'un quart ou d'une moitié de prostate de verrat par jour, une diminution du volume de la glande et l'atténuation de la douleur et du ténesme.

Oraison, utilisant l'extrait total à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 80 par jour, a pu voir céder la rétention d'urine chez certains prostatiques.

Chez les prostatiques *neurasthéniques*, l'administration de prostate a également donné des résultats satisfaisants à Bread, Blanche, Laignel-Lavastine.

Préparations. — On utilise surtout les prostates de verrat pour la fabrication de poudre, d'extrait total, d'extraits aqueux ou glycérinés ; quelquefois on emploie celles de taureau et de chevaux.

Sous le nom de *Prostatine*, on fabrique des pilules encapsulées qui renferment 0,10 gr. de glande sèche. On les administre à la dose de 4 à 10 par jour.

III. — *Opothérapie ovarienne.*

La castration chez la femme et les animaux domestiques donne des résultats apparents moins nets que chez les mâles, mais la régression et la disparition de toute une série de caractères sexuels secondaires et l'apparition de troubles de nutrition assez nets ont, depuis longtemps, servi de base à l'hypo-

thèse d'une sécrétion interne de l'ovaire. Ce n'est que depuis Brown-Séquard que l'on a pensé que l'introduction artificielle dans l'organisme de ces glandes ou de leurs extraits serait susceptible d'améliorer ou même d'éviter les phénomènes morbides provenant de l'insuffisance sexuelle. Il reconnut que le suc ovarien exerce une action dynamogènique de même ordre mais moins intense que celle du suc testiculaire.

Les recherches histologiques récentes de Frœnkel, Bouin et Ancel, Villemin ont fourni la preuve histologique de la sécrétion interne des glandes génitales et ont permis de dissocier la part de l'ovaire et celle du corps jaune. Aussi, à la suite de ces recherches, l'opothérapie ovarienne s'est-elle développée considérablement ces années dernières et les résultats remarquables qu'elle a donnés entre les mains de Th. Landau, de Richter et Lœvy, de Jayle l'ont fait définitivement rentrer dans la thérapeutique courante.

Structure et composition chimique de l'ovaire. — Les ovaires sont constitués par deux organes pairs, symétriques situés dans le petit bassin et entourés par le péritoine. Ils sont indépendants mais voisins des trompes, qui viennent s'appliquer sur eux au moment de la ponte ovulaire et leur servent de voie d'excrétion externe vers l'utérus.

L'ovaire est constitué par un noyau central contractile renfermant des muscles à fibres lisses, des vaisseaux et du tissu conjonctif. De ce noyau partent des travées fibreuses, qui forment la charpente corticale, se réunissant à la surface pour donner naissance à la membrane fausse albuginée.

La substance corticale est constituée par un épithélium ovarien germinatif, au-dessous duquel se trouvent les follicules primordiaux et les follicules vrais.

Les follicules de Graaf représentent, en réalité, la glande ovarique elle-même. Ils sont essentiellement constitués par une cellule volumineuse, l'*ovocyte*, autour de laquelle se groupent les *cellules folliculeuses*.

Plus tard, l'ovocyte grossit, les cellules folliculeuses s'accroissent également, se multiplient et se disposent en assises concentriques. Une substance liquide apparaît, se collecte dans une fente unique, entre les cellules folliculeuses et l'ovisac et refoule l'ovule à la périphérie. Le follicule est constitué. Suivant son évolution, on voit se produire, soit la ponte ovulaire, soit la dégénérescence et l'atrésie.

Dans le premier cas, sous l'influence de l'augmentation de la tension du liquide, de la congestion vasculaire, de l'accumulation des cellules à lutéine, la paroi de l'ovisac se rompt et le liquide expulsé entraîne l'ovule entouré de son épithélium ovulaire. C'est la sécrétion externe de l'ovaire.

La déchirure de l'ovisac laisse sur l'ovaire une solution de continuité qui se comble par production d'un tissu spécial connu sous le nom de *corps jaune*. Il est tout d'abord constitué par un foyer hématique entouré d'une membrane épithéliale provenant des enveloppes folliculaires; puis, la surface externe de cette membrane est pénétrée par des bourgeons conjonctivo-vasculaires à direction radiaire, ou forment des lobules formés d'éléments volumineux ayant l'aspect d'un épithélium à cytoplasma spongieux dont les mailles sont remplies de graisses et de pigments et qui constituent les *cellules à lutéine*.

Ces cellules à lutéine se multiplient et s'hypertrophient plus ou moins suivant qu'il y a eu simple menstruation ou, au contraire, grossesse. Dans le premier cas, le développement et l'atrophie se succèdent rapidement. Dans le second, le corps jaune devient plus volumineux et persiste plus longtemps. L'examen histologique montre nettement la structure glandulaire de cette formation; la cellule du corps jaune est une cellule épithéliale à protoplasma alvéolaire chargée de réserves graisseuses et parfois à filaments ergastoplasmiques.

Le corps jaune n'a pas de canal excréteur; il possède, par contre, un réseau capillaire très développé et doit être considéré, avec Prenant, comme une glande transitoire à sécrétion interne, homologue de la glande interstitielle du testicule.

On n'est pas très fixé à l'heure actuelle sur la constitution chimique du corps jaune.

Maly a fait des recherches sur la matière colorante des corps jaunes, c'est-à-dire la *lutéine*. Cet auteur a montré que cette substance ne provient pas de la substance colorante du sang, parce qu'elle ne contient pas de fer.

D'après Maly, la lutéine est un mélange de deux substances colorantes appartenant au groupe des lipochromes : ce sont la *vittellorubine* et la *vittellolutéine*. On peut séparer les deux en traitant l'extrait alcoolique par de l'eau de baryte et en filtrant. On obtient ainsi sur le filtre une substance rougeâtre et il passe à travers le filtre une solution jaune citrine.

L'extrait alcoolique total, contenant les deux substances,

donne au spectroscope une raie d'absorption extrêmement nette se trouvant au niveau de la raie F.

D'après Capranica, les cellules rondes jaunes de la rétine contiennent la même substance colorante.

Sécrétions ovulaires. — Nous ne parlerons pas de la sécrétion externe qui est constituée par les éléments générateurs femelles. La ponte s'effectue, d'après les plus récents travaux, grâce à la sécrétion interne de l'ovaire, environ dix jours avant les règles ou le rut, d'après Ancel et Villemin.

La sécrétion interne de l'ovaire tient sous sa dépendance l'apparition des caractères sexuels secondaires, l'évolution des organes génitaux et le développement du tissu osseux. Ces différents points se trouvent démontrés par les phénomènes de déficience constatés consécutivement à la castration ou aux lésions pathologiques de l'ovaire, et, d'autre part, par la constatation des phénomènes qui se produisent lors de l'administration des préparations ovariques dans ces cas.

L'ovariotomie double, pratiquée chez des femelles développées, ne provoque pas la régression des caractères sexuels secondaires déjà existants, à certaines exceptions près.

On sait, grâce aux vétérinaires et depuis fort longtemps déjà, que chez les truies ovariotomisées jeunes, il y a atrophie utérine, et Reins a montré que cette atrophie ne se produit pas par l'intermédiaire du système nerveux et que la section des nerfs de l'utérus n'amène pas son atrophie.

Des constatations de même genre ont été faites par Kehrer sur des lapines de trois mois, par Sokoloff sur la chienne, et par Carmichaël et Marshall sur le rat.

Cette action trophique exercée par l'ovaire sur la matrice dure toute la vie.

L'ovaire influe considérablement sur le développement du squelette; il suffit d'examiner les os des individus châtrés. Briau a montré le prolongement de la durée de l'ossification enchondrale et l'allongement consécutif des os qui en résulte.

L'ovaire exerce une action importante sur la nutrition, en particulier sur le pouvoir fixateur de l'organisme à l'égard des graisses, sur les échanges respiratoires, le métabolisme azoté et minéral.

On sait que les femmes ayant subi l'ovariotomie engraissent, en général; cependant, ce fait a été nié par certains auteurs.

En ce qui concerne les échanges respiratoires, on a remarqué que l'absorption de l'oxygène diminuait chez les chiennes et les femmes ovariotomisées.

L'ovariotomie entraîne aussi une diminution de l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique, mais il n'y a pas unanimité chez les auteurs à ce point de vue.

Propriétés du suc ovarien. — On sait, depuis longtemps, que les œufs de certains animaux peuvent donner, par ingestion, des accidents toxiques. Rochas, Rémy ont étudié à ce point de vue les œufs de tétrodons; des extraits de ces œufs, administrés à petites doses à de petits animaux, peuvent provoquer de la parésie et des vomissements; à doses plus fortes, ils déterminent de la dyspnée et une chute de la tension artérielle qui s'accentue jusqu'à la mort de l'animal.

Loisel, qui a étudié la toxicité des produits ovariens, admet que la toxicité globale de l'ovaire est analogue et provient de la toxicité des ovules.

Au contraire, Lambert a montré que l'extrait d'ovaire dépourvu de corps jaune était absolument inactif et que l'extrait de corps jaune est toxique et détermine une forte chute de la tension sanguine.

Cet extrait ne produit pas de troubles marqués lorsqu'il est administré sous la peau, mais lorsqu'il est introduit dans la circulation générale, il est doué d'une grande toxicité.

Chez le lapin, avec 3 ou 4 cm^3 d'extrait on voit, au bout de quelques minutes, se produire des troubles respiratoires, de violentes contractions péristaltiques de l'intestin, des soubresauts dans les membres, puis, des convulsions tétaniques types, qui amènent rapidement la mort de l'animal.

A l'autopsie, on constate toujours de l'hyperémie des organes splanchniques, de la sérosité sanguinolente dans le péritoine, les plèvres, le péricarde.

L'action du suc ovarien se fait surtout sentir sur le système nerveux; à fortes doses, il détermine de la tachypnée, de la tachycardie avec hypertension, il paralyse le spinal et excite le sympathique.

Les expériences pratiquées par Lambert sur les animaux à sang froid, montrent qu'à la période de paralysie il y a une diminution de l'excitabilité nerveuse avec persistance de l'excitabilité musculaire.

L'action sur l'appareil cardiovasculaire est surtout caracté-

risée, comme l'a indiqué Livon, par de la tachycardie avec chute de la pression sanguine et vasodilatation périphérique considérable.

Hallion a signalé l'augmentation du volume de la thyroïde avec des doses relativement faibles, n'influençant que peu la tension sanguine générale et le volume du rein. Ce fait est intéressant, parce qu'il met en évidence le mécanisme de la synergie ovarothyroïdienne.

Sur le cœur isolé, l'ovaire provoque du ralentissement des battements cardiaques, une diminution de leur énergie et l'arrêt en diastole.

Tous les expérimentateurs sont d'accord pour admettre que les échanges organiques diminuent considérablement chez les animaux privés d'ovaires. Curatello et Tarulli ont trouvé une diminution considérable des échanges respiratoires et un abaissement de l'excrétion phosphorée, qui remontait à la normale et même la dépassait sous l'influence de l'ingestion d'extraits d'ovaires. Charrin et Jardy sont arrivés aux mêmes résultats.

Selchi a constaté une augmentation de la diurèse à la suite de l'emploi de préparations d'ovaires. Hans Leyden-Fleischer ont vu des améliorations de troubles gastriques survenues à la suite de cette médication chez des femmes présentant de l'insuffisance ovarienne.

La castration provoque de l'hyperthyroïdisme, puis de la dégénérescence, qui peut s'atténuer par l'emploi d'ovaire.

D'après Brener et Von Seiler, la sécrétion interne de l'ovaire déterminerait une excitation hématopoïétique chez les ovariotomisées.

Il existe certaines corrélations fonctionnelles entre l'ovaire et d'autres glandes ; il semble qu'il y en ait une de ce genre avec la thyroïde. Nous avons déjà relaté plus haut l'expérience de Hallion. Une corrélation semblable a été également observée chez la chatte par Parhon et Goldstein.

Hofmeister a signalé, en 1892, un état atrophique permanent des follicules de Graaf chez les femelles thyroïdectomisées.

Otto Lanz a montré que la thyroïdectomie précoce chez les femelles supprime l'apparition des caractères sexuels secondaires. Ses expériences ont été confirmées par Ceni.

Fichera a soutenu qu'il existe aussi des corrélations fonctionnelles entre l'ovaire et l'hypophyse.

Enfin, Schedel et Flamming ont remarqué que le thymus s'atrophie à mesure que l'ovaire se développe.

Calzolari a constaté, en 1898, que le thymus persiste beaucoup plus longtemps chez les lapines castrées que chez les lapines ordinaires.

Hugo Soli a montré que, chez les femelles castrées, le thymus a un poids beaucoup plus considérable que chez les femelles ordinaires.

Tous ces faits montrent la synergie certaine des diverses glandes à sécrétion interne, mais ils ne peuvent encore être interprétés d'une façon complète.

Syndromes ovariens. — On distingue l'hypoovarie et l'hyperovarie.

L'*hypoovarie* s'observe, soit après des troubles fonctionnels ou la déchéance de l'ovaire, soit comme syndrome pathologique après l'ovariotomie totale.

On observe fréquemment des troubles variés désignés sous le nom de ménopause précoce, et qui consistent en phénomènes vaso-moteurs congestifs ou nerveux. Les malades se plaignent de bouffées de chaleur, se répétant plusieurs fois par jour durant quelques minutes, extrêmement pénibles, accompagnées de sueurs profuses, d'angoisses, et esquissant le syndrome de Basedow.

On observe aussi des phénomènes douloureux s'irradiant vers les jambes, les lombes; des palpitations, de l'angoisse précordiale; des troubles nerveux divers, tels qu'une agitation extrême, de l'insomnie, des tremblements, des cauchemars, du changement de caractère qui devient excitable, de la mélancolie, une véritable neurasthénie compliquée d'amnésie.

Il n'est pas rare de voir des congestions et des hémorragies supplémentaires des règles survenant avec une certaine régularité tous les mois.

Pinese a vu ainsi une hémorragie mammaire mensuelle.

En même temps que ces phénomènes, on constate une altération de certains organes : ainsi, les seins se flétrissent, les organes génitaux externes s'atrophient, les malades souvent engraissent, et cette adiposité est accompagnée d'un abaissement de l'élimination de l'azote et du phosphore.

On voit quelquefois se réaliser certains troubles aménorrhéiques rappelant beaucoup la ménopause chirurgicale précoce que nous venons de signaler.

On observe ces phénomènes, même à l'état d'esquisse, dans l'aménorrhée temporaire de la grossesse et de l'allaitement.

Dalché a décrit un syndrome d'*hyperovarie* caractérisé par de la puberté précoce : un développement physique et intellectuel (quelquefois) anormal; les menstruations sont abondantes dès leur apparition et durent huit jours et plus, les règles sont souvent douloureuses. Il y a des pertes blanches entre les règles, et souvent les malades finissent par être des métrorragiques.

Une malade de ce genre, examinée par Dalché, était tachycardique, hyperazoturique et hyperphosphaturique.

Marbé croit que, pendant les époques menstruelles, une grande quantité de sécrétion ovarienne se trouve dans le système circulatoire.

Il signale aussi ce fait que, dans la période prémenstruelle, il y aurait hyperthyroïdie et hypoovarisme.

Emploi thérapeutique. — L'opothérapie ovarienne a été utilisée dans les insuffisances ovariennes et leurs suites, ainsi que dans un certain nombre d'affections qui, au premier abord, ne paraissent pas s'y rattacher, mais qui sont cependant sous la dépendance primitive de troubles de la sécrétion interne de l'ovaire, retentissant sur d'autres glandes à sécrétion interne comme la thyroïde, par exemple, comme l'ont montré les récents travaux de Hallion.

Opothérapie ovarienne dans les insuffisances ovariennes. — 1. *Ovariotomisées*. — On pratique de moins en moins l'ovariotomie totale, et les chirurgiens font en sorte de laisser *in situ*, fixé au péritoine ou même adhérant aux muscles, une portion saine d'un ovaire, car ils ont reconnu que, dans la plupart des cas où l'ablation était totale, on voyait survenir plus ou moins rapidement des phénomènes vaso-moteurs congestifs, des crises de migraine, des palpitations, des insomnies, des troubles nerveux divers, de l'asthénie, de l'obésité, des modifications psychiques, etc. Dans ces cas, l'opothérapie ovarienne réussit merveilleusement, comme le démontrent les nombreuses observations de Jayle, de Lissac, de Frænkel, de Jacobs.

Sous l'influence de cette médication, on voit rapidement les troubles s'amender et disparaître, mais ces améliorations ne se font sentir que pendant le temps de la médication, et ils reparaissent par cessation du traitement. Les effets thérapeu-

tiques sont d'autant plus rapides et plus marqués que la personne est plus proche de la ménopause normale et que l'opération est de date plus récente; cependant, il n'y a pas de règle absolue, et, quelquefois même après l'ablation d'un seul ovaire, comme l'a montré Dalché, on est obligé de donner de l'ovarine et la médication réussit fort bien.

2. *Troubles de la ménopause.* — Dans ces troubles si variés, l'opothérapie a donné parfois des résultats tout à fait satisfaisants, mais cependant ils sont presque toujours moins nets parce que les problèmes cliniques sont plus complexes.

C'est surtout contre les *métrorragies* que l'ovarine donne de bons résultats (Jacobs). Dalché la regarde comme spécifique contre les douleurs et les troubles vaso-moteurs.

Saafeld a signalé la disparition plus ou moins complète des troubles de la nutrition, et spécialement des affections cutanées (eczéma, prurigo) survenant à la période de la ménopause. Dans certains cas, la suppression des fonctions de l'ovaire aboutit à la transformation des caractères sexuels secondaires (hypertrychose, modifications de la voix, régression des mamelles, virilisme) (Alberti, Zambini). L'opothérapie ovarienne peut parfois faire diminuer ces phénomènes, mais ne les fait pas disparaître complètement.

3. *Insuffisance ovarienne congénitale.* — Ces insuffisances génitales se rencontrent chez des enfants dont le développement général a été retardé ou arrêté. Les enfants sont d'ordinaire petites, le plus souvent anémiques, constipées, hystériques. Leurs règles sont irrégulières, tardives, peu abondantes, fort douloureuses, quelquefois elles font défaut. Mainzer, dans quelques cas, a signalé des résultats satisfaisants par l'emploi de la médication ovarienne, mais le plus souvent l'effet se borne à la régularisation des poussées menstruelles sans modifier les autres symptômes nerveux ou trophiques.

4. *Insuffisance ovarienne liée à la formation.* — Dans ces cas, au contraire, lorsque l'insuffisance se manifeste seulement à la puberté, l'opothérapie ovarienne réussit merveilleusement; l'aménorrhée et la dysménorrhée d'origine ovarienne sont le plus souvent améliorées (Jayle), et la chloro-anémie qui les accompagne presque toujours disparaît rapidement (Spillmann et Etienne Morcaci).

5. *Insuffisance pendant la grossesse.* — Assez souvent, pendant la grossesse, on voit se produire des troubles vaso-moteurs et nerveux qui relèvent d'une insuffisance ovarienne.

Dans quelques cas, on a pu faire cesser par l'opothérapie ovarienne des vomissements incoercibles (Stella), et, d'après Boissard et Andérodias, on doit toujours recourir à l'emploi de cette médication inoffensive avant de tenter l'application de traitements plus énergiques ou de pratiquer l'avortement.

Pendant la grossesse, on voit quelquefois survenir des psychoses dues à l'insuffisance ovarienne, analogues à celles qui surviennent aux diverses périodes de la vie génitale de la femme. Le plus souvent, ce sont des délires hallucinatoires d'allure mystique ou érotique, avec troubles gastro-intestinaux et poussées fébriles. Ils s'améliorent assez souvent à la suite d'administration d'ovarine.

Par contre, la neurasthénie génitale est rarement modifiée par cette médication, quoique Dalché ait cependant rapporté quelques observations où l'opothérapie ovarienne avait déterminé une amélioration de l'état général coïncidant avec l'établissement d'une diurèse abondante.

Obésité. — L'obésité constitue un symptôme fréquent de l'insuffisance ovarienne après la castration chirurgicale ou lors de la ménopause. Lorand a montré le rôle des sécrétions internes dans la genèse de l'obésité et Carnot a décrit plusieurs types cliniques d'obésité génitale survenant chez la femme aux diverses époques de sa vie génitale (pubérté, mariage, grossesse, lactation, castration, ménopause). Pour lui, l'opothérapie ovarienne modifie les troubles associés mais n'influence pas l'obésité elle-même. Cependant, Lœvy et Richter ont montré que la réduction de poids, lorsqu'elle est obtenue, se fait aux dépens des substances ternaires de l'organisme et non des substances azotées et, étant donnée l'innocuité de la médication, on peut toujours l'essayer systématiquement, principalement au moment où le sujet commence à augmenter de poids. Burghart a vu ainsi une femme perdre 8 kgs à la suite de l'emploi de poudre d'ovaire et reprendre de l'embonpoint par cessation du traitement.

Rhumatisme chronique. — Charcot a signalé depuis longtemps les relations qui existent chez la femme entre l'apparition du rhumatisme chronique et les troubles de la vie génitale, et Dalché le considère comme la résultante de troubles de la nutrition provoqués par l'insuffisance ovarienne. La formule urologique se traduit dans les deux cas par une hypo-azoturie, hypophosphaturie avec oligurie.

On a constaté, parfois, une cessation des douleurs articulaires et musculaires par la médication ovarienne, mais dans le rhu-

matisme chronique les résultats obtenus sont peu probants et on obtient, d'ordinaire, des effets meilleurs et plus rapides avec l'opothérapie thyroïdienne. Il s'agirait donc d'une insuffisance thyro-ovarienne, qui est possible en raison des rapports intimes qui unissent ces deux organes.

Maladie de Basedow. — Cette connexité glandulaire entre l'ovaire et la glande thyroïde est encore étayée par l'influence des modifications génitales sur l'évolution du goitre exophtalmique. Aussi a-t-on essayé l'emploi de l'opothérapie ovarienne pour l'enrayer. Jayle, Muret, Dalché, ont signalé des améliorations à la suite de ce traitement, mais les résultats sont souvent incomplets.

D'après Sainton, on doit l'utiliser surtout lorsque le syndrome paraît avoir une relation avec la puberté, les troubles menstruels ou la grossesse. On peut voir alors disparaître l'angoisse, la tachycardie, le tremblement, et on constate surtout une amélioration de l'état général.

Chlorose. — La coïncidence de la chlorose et des troubles utéro-ovariens chez les jeunes filles, l'amélioration et même la guérison de cette affection par l'excitation des organes génitaux et leur développement par le mariage ont fait attribuer l'étiologie de cette maladie à des troubles de la sécrétion ovarienne. Aussi, a-t-on essayé l'opothérapie ovarienne dans cette affection. Etienne et Spillmann, Muret et surtout Bestion, de Camboulas ont donné des observations de chloroses améliorées ou guéries par cette médication. D'ordinaire, les règles reviennent en même temps que l'anémie disparaît, ce qui tendrait à confirmer l'hypothèse de Charrin, qui admet que l'hypoglobulie est déterminée par l'absence de dépuration de l'organisme par la voie menstruelle.

On a également utilisé l'opothérapie ovarienne dans le traitement de l'*hémophilie* chez la femme, de l'*ostéomalacie*, de la *tétanie* des jeunes filles. Les résultats obtenus sont très variables.

Préparations et doses. — On utilise soit l'ovaire entier, soit le corps jaune. On emploie plus fréquemment des ovaires de brebis, qui doivent être recueillis sur des animaux jeunes, et avec lesquels on a préparé des poudres suivant la méthode générale que nous avons indiquée dans l'introduction.

La préparation dont on doit se servir et qui donne des résultats à peu près fixes, parce qu'elle peut à peu près toujours être comparée à elle-même, est la poudre desséchée.

Sous le nom d'*ovarine*, on désigne des comprimés et des pilules encapsulées dosés à 10 centigr. d'ovaire.

Suivant les auteurs, on prescrit cette préparation à la dose de 25 centigr. jusqu'à 3 et 4 gr. par jour.

L'*Exo-ovarine* est un extrait glycériné d'ovaire qui renferme tous les principes utiles de la glande et constitue, en quelque sorte, un véritable suc ovarien, réellement actif. Il se prescrit, dans un peu d'eau gazeuse, à la dose de 4 cuillerées à café par jour.

Les préparations de corps jaunes, et en particulier celle désignée sous le nom de *Flavéine*, s'obtiennent en séparant les corps jaunes sur des pièces fraîches d'abattoir et en les desséchant rapidement dans le vide et à basse température.

Quelques auteurs affirment que la poudre d'ovaire n'aurait par elle-même aucune activité si elle ne contenait pas de corps jaunes : elle n'agirait par conséquent que par la quantité des corps jaunes qui s'y trouvent.

Cette affirmation est loin d'être justifiée par les acquisitions scientifiques faites à ce jour. Rien n'est moins prouvé, par exemple, que la poudre d'ovaire totale quelle qu'elle soit, agisse en atténuant les accidents des ménopauses précoces dues à l'ablation des ovaires.

Fraenkel, en Allemagne, a fait fabriquer une préparation opothérapique désignée sous le nom de tablettes de lutéine, avec laquelle il aurait obtenu dans la ménopause chirurgicale ou normale de meilleurs résultats qu'avec les tablettes de poudre d'ovaire.

La Flavéine est une préparation française de même genre. Elle est dosée à 2 centigr. par pilule.

Généralement, on commence par 2 pilules, c'est-à-dire 4 centigr. par jour, mais on peut aller jusqu'à 10, 12 et même 16 centigr., c'est-à-dire 6 à 8 pilules par jour.

Les préparations de corps jaunes sous forme de gouttes ou sous forme d'ampoules sont des préparations à rejeter.

IV. — *Opothérapie placentaire.*

Tous les animaux après la parturition dévorent leur arrière-faix, de même que les oiseaux mangent les débris de la coquille de l'œuf après l'éclosion. Chez certaines peuplades sauvages, l'absorption du placenta par l'accouchée est de règle, et la placentophagie peut très bien s'expliquer par l'action exercée par les extraits placentaires sur l'organisme, et en particulier sur les glandes mammaires. L'opothérapie placentaire fut du reste utilisée dans l'antiquité. Jacques Duval, Planis-Deschamps, Lémery, Ettmuller, considéraient le placenta comme un médicament utile après l'accouchement.

Bouffard et Matignon nous apprennent qu'en Chine, le placenta est considéré comme le médicament le plus efficace contre la chlorose et l'anémie consécutive à l'état puerpéral.

Iscovesco a apporté un certain nombre d'observations cliniques d'après lesquelles l'ingestion du placenta paraît favoriser l'involution utérine, et améliorer les métrites chroniques hyperplasiques consécutives à l'accouchement.

Bouchacourt et Brindeau considèrent le placenta comme pouvant agir comme galactogène.

Structure anatomique. — La structure du placenta est assez complexe; il est constitué à la fois par la caduque sérotine et par le chorion de l'œuf. Nous n'insisterons pas sur ses détails anatomiques, mais nous rappellerons seulement que le placenta constitue un appareil d'échange entre le sang de la mère et celui du fœtus, les deux réseaux vasculaires étant complètement séparés et les deux sangs se trouvant sans mélange, en contiguïté.

En outre, le placenta doit être considéré comme un organe glandulaire : il présente des cellules plasmodiales à noyaux multiples qui sont regardées à l'heure actuelle comme des éléments glandulaires.

Letulle et Nattan-Larrier ont décrit dans le placenta des boules de sécrétion, qui sont probablement en rapport avec une sécrétion interne pendant tout le cours de la grossesse.

Pinoy a constaté, chez le cobaye, l'existence dans les espaces

sanguins du placenta maternel de particules qu'il considère comme des déchets rejetés par le plasmode.

Constitution chimique. — Le placenta contient des substances albuminoïdes qui, au bout d'un certain temps, quand on abandonne à lui-même le placenta évacué, se transforment partiellement en albumoses sous l'influence de diastases protéolytiques.

Fischel et Matthes ont constaté l'existence d'albumoses dans le placenta aussitôt après son expulsion. Quelques auteurs ont pensé que ces albumoses étaient dues à des phénomènes d'autolyse. Hofbauer a pris les précautions nécessaires pour éviter cette cause d'erreur, et a pu confirmer l'existence d'albumoses pendant la vie même.

Lielander a trouvé dans les extraits aqueux de placenta humain des bases du groupe des purines, de l'uracile, de la choline; il n'a pu déceler ni histidine, ni lysine. Kikkogi et Risabura ont décelé dans le placenta frais de la guanine, de l'adénine, de la xanthine et de l'hypoxanthine.

Le placenta contient de la graisse. Bonnet, Marchand, Kossmann, ont signalé dans le placenta, même aux premières périodes de son développement, l'existence de gouttelettes graisseuses dans l'épithélium du chorion, en particulier dans le syncytium. Il ne s'agit donc pas ici d'un phénomène de dégénérescence.

D'après Higuchi, le placenta à terme contient en moyenne 8,846 °/₀ de graisse, et cette quantité de graisse est plus grande dans les placentas à fœtus femelle que dans les placentas à fœtus mâle.

Le même auteur a trouvé aussi de la lécithine dans la proportion de 0,9 °/₀.

Le placenta contient aussi, ainsi que Claude-Bernard l'a montré pour la première fois, du glycogène en grande quantité. Ce fait a été confirmé ces derniers temps par Driessen. Lochbeard et Cramer ont trouvé chez le lapin en moyenne 4 °/₀ de glycogène pendant la grossesse, et à terme 0,2 °/₀.

Le placenta est un organe riche en fer.

Un point particulièrement intéressant dans la constitution du placenta est la présence de ferments protéolytiques.

Bergell et Lippmann, Savaré, ont mis en évidence, d'une manière à peu près certaine, l'existence d'une amylase.

Hofbauer a trouvé dans le placenta des oxydases et Savaré a confirmé ces recherches.

Charrin et Goupil ont confirmé l'existence de nombreux ferments protéolytiques dans le placenta et constaté la présence d'une désamidase.

Fonctions du placenta. — Le placenta sert aux échanges entre le sang maternel et le sang fœtal, sans qu'il y ait, comme nous l'avons dit, communication directe; de plus, c'est un organe de réserve alimentaire constituée par la mère. Il joue aussi, probablement, un rôle sécrétoire consistant à déverser dans le sang du fœtus des substances, encore inconnues, nécessaires à sa nutrition.

Il semble, en outre, que le placenta déverse pendant la grossesse dans le sang maternel des produits nécessaires au développement de certains organes comme les mamelles, et contribue à augmenter le pouvoir fixateur de l'organisme maternel pour certains produits, tels que la chaux et le fer.

Starling et M[lle] Lane-Claypon ont constaté qu'il existe des relations étroites entre les mamelles et les organes génitaux, et que, pour cette raison, la sécrétion lactée commence deux ou trois jours après l'accouchement. Pour rechercher cette corrélation organique, ces deux auteurs ont injecté à des lapines vierges des extraits d'ovaire, d'embryon et de placenta, et ont constaté que toutes ces injections ont déterminé des modifications mammaires analogues à celles que l'on observe pendant la grossesse.

Les phénomènes sont surtout marqués lorsqu'on pratique des injections d'extraits d'embryon et de placenta.

Indications thérapeutiques. — Les préparations du placenta ont été surtout utilisées par Brindeau et par Bouchacourt comme *galactogène*. Dans divers cas, ils ont constaté une augmentation très nette de la quantité de lait sécrétée et une montée plus rapide du lait.

Ces résultats thérapeutiques ont été en partie confirmés par les observations d'Acconi, de Carbonnel, de Blatin. Par contre, Fieux a signalé quelques échecs.

Okintschits avait constaté que l'extrait de placenta empêchait les muscles de l'utérus de s'atrophier après ablation des ovaires.

Iscovesco, utilisant cette remarque, administra avec succès l'extrait de placenta dans les cas de métrites parenchyma-

teuses et de déviations utérines dues à une involution défectueuse. Ses observations sont fort encourageantes.

D'autres auteurs essayèrent l'opothérapie placentaire dans le traitement de la dysménorrhée douloureuse, mais sans grand succès.

Enfin Carnot a tenté de l'utiliser dans le traitement des *anémies*. Il obtint quelques résultats, mais il prétend que l'ingestion d'extraits placentaires ne détermine pas de modifications sensibles dans l'hématopoïèse, et que l'augmentation de la masse du sang est plutôt liée à des produits d'origine fœtale.

Préparations. Doses. — Bouchacourt préconise surtout l'emploi du placenta de femmes que l'on peut recueillir aseptiquement dans les services d'accouchement, mais cette médication répugne aux malades et elle n'est utilisée qu'accidentellement.

Le plus souvent on utilise comme matière première, le placenta de brebis ou de truie, qui est convenablement débarrassé de son sang, haché aseptiquement et desséché dans le vide à basse température.

On prépare, sous le nom de *Placentine*, des pilules encapsulées qui en renferment 15 centigr. d'extrait sec et se prescrivent également à la dose de 4 à 10 par jour.

Bouchacourt a utilisé du suc placentaire obtenu par compression; Chaleix-Vivie, du suc glycériné; mais ces préparations ne sont pas à recommander à cause de leur mauvaise conservation.

V. — *Opothérapie mammaire.*

La mamelle est une glande chargée de la sécrétion lactée.

Chez la femme, cette glande s'accroît à la puberté, mais le développement proprement dit se fait au moment de la lactation.

Au moment de la lactation, la glande est volumineuse, de consistance molle, de couleur rose avec des striations jaunâtres et pauvre en graisse.

Pendant l'excrétion, la zone glandulaire superficielle est bourrée de granulations graisseuses, elle se détruit et les granulations tombent dans la lumiere. La sécrétion mammaire

est à la fois holocrine et mérocrine. Les canaux aboutissent à de larges canaux galactophores.

M[lles] Claypon et Starling ont constaté qu'on pouvait provoquer, même chez des femelles vierges, la lactation, en pratiquant des injections d'extraits placentaires ou fœtaux.

D'après les mêmes auteurs, l'ablation du système de reproduction : ovaires, trompes, utérus, faite une fois que l'évolution fœtale est commencée, n'empêche pas la sécrétion lactée de s'établir régulièrement ; mais si, au contraire, cette extirpation est faite plus tôt, la sécrétion lactée ne s'établit pas.

On a constaté que la glande disparaît si on pratique chez l'animal l'extirpation de l'ovaire, et Halbani, Kéhro, auraient vu la glande réapparaître après sa disparition lorsqu'on pratique une greffe ovarienne avec succès.

Emploi thérapeutique. — Les Pharmacopées anciennes recommandaient comme *galactogogues* les tétines de brebis et de chèvre, et Ettmuller avait signalé leur efficacité. Dans ces derniers temps, Prip (de Copenhague), Pochon, ont apporté un certain nombre d'observations où l'administration de mamelles de vache à des nourrices déficientes avait provoqué l'augmentation de la sécrétion lactée.

Par contre, beaucoup d'auteurs ont éprouvé des échecs et cette médication est peu utilisée actuellement.

On a également utilisé l'opothérapie mammaire dans un certain nombre de troubles génitaux.

R. Bell et Shober l'ont préconisée dans le traitement de fibromes utérins et ont obtenu des régressions. Par contre, W. Crouze n'a eu que des résultats très incertains.

Dans les troubles de la menstruation, et, en particulier, dans les congestions utéro-ovariennes, l'extrait de mamelle peut prévenir et arrêter les hémorragies.

Batuaud a publié une série d'observations très nettes et Pochon prétend qu'il existe un antagonisme entre les opothérapies mammaire et ovarienne : la première favorisant la décongestion de l'utérus, la seconde déterminant, au contraire, la congestion de cet organe.

Préparations. Doses. — On utilise en général des mamelles de vache en pleine lactation. On tâche autant que possible de ne conserver que la glande, qu'on hache et qu'on dessèche dans le vide à basse température.

En général, 50 centigr. de poudre correspondent à 3 gr. de glande fraîche. On désigne sous le nom de *Mamelline* des pilules encapsulées, dosées à 10 centigr.

On peut en administrer depuis 25 centigr. jusqu'à 5 gr. et davantage par jour.

CHAPITRE XI

OPOTHÉRAPIE THYROIDIENNE

Le corps thyroïde est la clef de voûte de l'organothérapie. C'est avec ce corps qu'on obtient les résultats médicamenteux les plus nets et les plus évidents.

Certains auteurs anciens, tels que Wharton, Luschka, ont considéré la thyroïde comme un simple coussin graisseux destiné à protéger, contre le froid, le larynx, les nerfs et les vaisseaux du cou. Boerhave, Morgagni, Santorini, Winslow, Lalouette et Meckel ont cru qu'il existait un rapport étroit entre la thyroïde et la voix, et d'une manière générale avec le fonctionnement du larynx.

Treviranus, Crédé, Zessas attribuaient à la thyroïde un rôle hématopoïétique.

Meignien et Guyon, se basant sur la richesse vasculaire de la thyroïde, ont créé la théorie vaso-régulatrice, qui considère la thyroïde comme un organe régulateur de la circulation cérébrale, grâce à la pression plus ou moins grande exercée sur les carotides suivant son état de réplétion.

Simson a soutenu, le premier, qu'on doit considérer la thyroïde comme une espèce de réservoir, destiné, dans certaines conditions, à garantir le cerveau contre l'hyperhémie. Elle aurait ainsi joué un rôle identique à celui que Ricon attribuait à la rate dans la circulation abdominale. Cette théorie fut acceptée d'abord par Liebermeister et puis par Johann et Waldeyer. Forneris croyait que la thyroïde, en se congestionnant, anémiait le cerveau et qu'elle servait ainsi à préparer le sommeil.

Guillot a exprimé le premier l'idée qu'il pouvait exister des rapports étroits entre le fonctionnement de la thyroïde et celui

des organes génitaux de la femme. Lawson-Tait, Benett et Guillot ont insisté sur ces rapports en se basant surtout sur le fait qu'on observe fréquemment des goîtres pendant la grossesse et sur leur accroissement aux époques menstruelles.

Ce n'est qu'à partir du moment où les chirurgiens pratiquèrent l'extirpation totale du corps thyroïde chez l'homme et que l'on eut constaté les troubles trophiques et psychiques graves qui succédaient à cette extirpation, que la connaissance du rôle de la glande thyroïde fit des progrès considérables.

La première expérience d'extirpation totale du corps thyroïde chez les animaux a été faite vers 1840 par Astley Cooper. Il vit qu'à la suite de l'opération les animaux devenaient malades et idiots. Meignien observa aussi, à la suite de la thyroïdectomie totale, des troubles graves du côté du système nerveux central.

En 1856, Schiff affirma que l'extirpation totale de la thyroïde pratiquée chez le chien entraînait, d'une manière inévitable, la mort. Mais, cette affirmation de Schiff avait été totalement oubliée lorsque l'attention fut de nouveau attirée sur ces faits par les extirpations chirurgicales des goitres pratiquées par Reverdin, Kocher, Billroth et Weiss.

Les accidents observés à la suite de ces opérations attirèrent à nouveau l'attention des physiologistes sur cette question. Schiff renouvela, à ce propos, ses expériences antérieures et publia en 1884 les résultats de 60 thyroïdectomies pratiquées chez le chien.

Anatomie et structure. — La thyroïde est un organe situé chez l'homme au-devant du premier anneau de la trachée et des parties latérales du larynx.

Chez la plupart des individus, ses dimensions transversales sont de 5 à 6 centimètres et ses dimensions antéro-postérieuses de 6 à 8 millimètres pour la partie médiane et de 18 à 20 pour ses parties latérales.

Chez la femme, son volume est en général plus considérable que chez l'homme et la différence, bien que peu sensible, se traduit à l'extérieur chez elle d'une manière d'autant plus manifeste que le cartilage thyroïde est moins saillant (Sappey).

Le poids du corps thyroïde est en rapport avec son volume, il varie par conséquent dans les mêmes conditions que celui-ci. Au moment de la naissance, il ne dépasse pas 2 gr. Chez l'adulte, il s'élève en moyenne à 22 ou 24 gr.

Le poids de 33 gr. indiqué par MECKEL, et celui de 50 gr. indiqué par LEGENDRE, sont excessifs; et lorsque la glande atteint ces poids on doit la considérer comme hypertrophiée ou altérée.

La forme de la glande peut être comparée à un croissant dont le bord inférieur ou convexe serait échancré dans sa partie médiane; ainsi échancrée, la partie médiane de l'organe est la plus mince. Elle se compose essentiellement de deux parties latérales, volumineuses, conoïdes, unies l'une à l'autre par une portion moyenne et transversale plus ou moins grêle, qui constitue l'isthme du corps thyroïde.

Les parties latérales portent le nom de lobes latéraux. Le corps thyroïde a une structure absolument glandulaire qui a tellement frappé certains auteurs anciens que parmi eux SANTORINI l'aîné et COSCHIWTZ ont même décrit des canaux excréteurs. Nous savons aujourd'hui qu'il s'agit bien, en ce qui concerne la thyroïde, d'une glande à sécrétion interne.

Cet organe est entouré d'une enveloppe conjonctive, qui envoie des prolongements dans son intérieur et le divisent en une foule de lobes et lobules.

Les lobules sont constitués par des follicules présentant 15 à 150 millièmes de millimètre de diamètre et tapissés à l'intérieur par une couche d'épithélium cubique. VIRCHOW et BOSCHET ont soutenu que les follicules communiquaient les uns avec les autres.

GUIART a étudié le développement embryonnaire de la thyroïde chez un grand nombre de vertébrés, et il a montré qu'au point de vue de son développement on peut la considérer comme une véritable glande. Les follicules sont remplis par une substance colloïde qui est produite par l'épithélium.

LANGENDORFF, HURTHLE, ANDERSON, SCHMIDT, GALEOTTI et d'autres ont montré que l'épithélium cubique des follicules présente exactement les mêmes modifications successives que celles qu'on observe dans les véritables glandes pendant leur fonctionnement.

LANGENDORFF a décrit deux espèces de cellules épithéliales : les cellules principales et les cellules colloïdales.

Ces dernières présentent dans leur protoplasma des vacuoles remplies d'une substance colloïde; on en rencontre aussi par places en voie de destruction complète et de transformation colloïde totale.

D'après BABES, LANGENDORFF, PODAK, HURTHLE, VASSALE et

Brazza, la sécrétion des cellules colloïdales se déverse dans les espaces lymphatiques périvasculaires, de sorte que c'est par la voie lymphatique que les sécrétions arrivent dans le sang.

L'excitation des nerfs laryngés supérieurs faite par Hurthle n'a pas déterminé une augmentation de quantité de la substance colloïde sécrétée. Malgré cela, Crisafulli, Anderson, Trautmann et Sacerdotti ont décrit de vraies fibres nerveuses sécrétoires, indépendamment des fibres vaso-motrices.

Lewandowsky a soutenu récemment que la substance colloïde se forme dans les voies lymphatiques de la thyroïde, aux dépens d'un pro-colloïde qui, lui, est fabriqué par l'épithélium folliculaire.

Parathyroïdes. — Les parathyroïdes ont été découvertes par Sandstrom en 1880 chez l'homme; il les étudia aussi chez le cheval, le bœuf, le chat, le lapin, mais il ne connaissait que les parathyroïdes externes : c'est Kohn, qui, en 1895, découvrit les parathyroïdes internes.

Chez l'homme, les parathyroïdes ressemblent à de petits reins ayant un diamètre de 3 à 15 millimètres de diamètre vertical et 2 millimètres environ de diamètre antéro-postérieur.

Elles sont en rapport très intime avec la thyroïde et on en trouve en général deux de chaque côté : l'une en contact avec la partie supérieure, l'autre avec la partie inférieure de chaque lobe thyroïdien.

Les parathyroïdes se développent aux dépens de bourgeons épithéliaux siégeant à la partie supérieure des troisième et quatrième fentes branchiales (Groschuff). Ces bourgeons initiaux se trouvent en connexion avec ceux qui donnent naissance au thymus.

Lorsqu'on pratique des coupes histologiques à travers les parathyroïdes, on est frappé de la richesse épithéliale de ces tissus : on y trouve des amas cellulaires entourés d'une capsule conjonctive fine; les vaisseaux qui pénètrent avec les faisceaux conjonctifs partis des capsules intérieures de la glande se résolvent en un fin réseau à petites mailles. C'est dans ces mailles qu'un grossissement plus important permet de distinguer les cellules parenchymateuses caractéristiques qui, d'après Welsh, se divisent en deux groupes : les cellules principales et les cellules oxyphiles. Ce sont les cellules principales qui dominent; elles sont nombreuses, grandes et polygonales; leur protoplasma se colore mal à l'éosine, qui, au contraire, colore très bien la membrane. Vers la périphérie de

la cellule se trouve logé un noyau, de la grosseur d'un érythrocyte, à filaments chromatiques, multi-nucléolaire, se colorant mal.

Les autres cellules sont éosinophiles : elles présentent un protoplasma à petites granulations, se colorant très bien à l'éosine ou avec d'autres colorants acides. Ces cellules sont plus petites que celles du premier groupe et présentent un noyau central.

Les parathyroïdes sont très riches en éléments vasculaires, et les capillaires forment un réseau très étroit dans les mailles duquel ne se trouvent jamais plus de cinq à six cellules à la fois.

Composition chimique. — D'après Oidtmann, la thyroïde de l'adulte contient 82,24 °/₀ d'eau, 17,66 °/₀ de substances organiques sèches, et 0,1 °/₀ de substances minérales.

D'après le même auteur, chez l'enfant, on trouve 77,21 °/₀ d'eau, 22,35 °/₀ de substances organiques, 0,44 °/₀ de substances minérales.

Sa constitution chimique a été fort étudiée. On en a isolé :

a) Des protéines. — Bubnow a extrait de la thyroïde une *thyréoprotéine*, dans laquelle Oswald put déceler plus tard la présence de l'iode.

Bubnow trouva, en outre, dans la thyroïde de la leucine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, de l'acide paralactique, de l'acide succinique.

Gourlay a retiré de la thyroïde une *thyréoalbumine* très riche en phosphore, et considère cette thyréonucléoalbumine comme le principe actif de la thyroïde.

En 1895 paraissent les célèbres travaux de Baumann sur la présence de l'iode dans la thyroïde et sur l'*iodothyrine*.

Plusieurs auteurs s'occupent, après Baumann, de la chimie de la thyroïde. A citer surtout parmi ceux-ci, Drechsel, Hutchinson, Frankel, Tambach, Blum, Oswald, Armand Gautier.

Blum ne trouve pas d'iodothyrine libre dans la glande, et considère l'iodothyrine comme un produit de dédoublement artificiel.

Nurberg a surtout expérimenté sur des extraits salés de thyroïde. D'après lui, l'iode est fixé par la thyroïde sous la forme d'*iodothyréoglobuline*, identique à celle d'Oswald. Cette fixation se ferait par les acides aminés de la série aromatique, et surtout par la tyrosine et le tryptophane.

Parmi les produits de dédoublement hydrolytique de l'iodothyréoglobuline, cet auteur a obtenu l'arginine, l'histidine, la lysine, la tyrosine, l'acide glutamique, le glycocolle, l'alanine, la leucine, la phénylalanine, l'acide aspartique et l'acide pyrrolidine carbonique.

Le phosphore se trouve principalement dans la nucléoprotéide isolée par Oswald. C'est elle qui contient également l'arsenic que renferme la glande (A. Gautier).

b) Des bases libres, choline, etc. — Lohmann a fait des extraits aqueux de thyroïde de bœuf, qu'il a purifiés suivant la méthode de Kutscher, au moyen de l'acétate de plomb et du tannin et en précipitant avec l'acide phospho-molybdique.

Les bases libres obtenues sont séparées en trois portions par des méthodes appropriées. L'auteur a trouvé des bases appartenant à différentes séries dont les chlorures ont été étudiés au point de vue de leur action sur la pression sanguine. Il a constaté que la portion arginine est sans action; que la portion histidine contient des substances hypertensives; quant aux chlorures de la troisième portion, ils sont nettement hypotenseurs, grâce à la choline.

Peu de temps après ce travail de Lohmann, Gautrelet signalait la présence de la choline dans le pancréas, la rate, l'ovaire, la thyroïde. Ces résultats ont été contestés par Chevalier et Blanchetière, qui ont montré qu'elle était mise en liberté pendant l'extraction, par décomposition des lipoïdes.

Enfin, la thyroïde contient de nombreuses amines. Parmi celles-ci, Abelous et Bordier ont montré que la diméthylamine et la monométhylamine étaient hypotensives, tandis que la triméthylamine était hypertensive. Il n'est point absolument prouvé que toutes ces bases ne soient des produits artificiels formés pendant le traitement de la glande.

c) Des lipoïdes. — L'étude chimique et physiologique de la glande thyroïde a été complétée, à ce point de vue spécial, par Iscovesco. Cet auteur, en 1908, a signalé dans le corps thyroïde la présence de toute une série de lipoïdes :

1° Un lipoïde soluble dans l'éther et insoluble dans l'acétone, se présentant sous l'aspect de fragments blancs tirant sur le jaune et ressemblant à du mastic de vitrier en partie desséché;

2° Un lipoïde soluble dans l'éther et soluble dans l'acétone, se présentant sous forme d'une graisse jaune orange, demi-fluide à 20°;

3° Un lipoïde soluble dans l'alcool et insoluble dans l'acé-

tone, ressemblant à du cérumen desséché, soluble et malléable comme de la cire;

4° Un extrait alcoolique constituant une graisse orangée tirant sur le rouge, liquide à 20°.

L'étude des propriétés physiologiques de ces corps lui a montré que le lipoïde soluble dans l'éther et insoluble dans l'acétone n'a par lui-même aucun pouvoir hémolytique; le deuxième, soluble dans l'éther et l'acétone, est agglutinant; le troisième est très hémolytique et le quatrième est agglutinant; de plus, il a constaté que le premier lipoïde, totalement dépourvu de pouvoir hémolytique, est extrêmement toxique; il tue avec phénomènes convulsifs ou provoque des troubles graves de la nutrition, caractérisés par une chute considérable du poids, la production d'œdèmes et une cachexie progressive amenant la mort rapide.

Tous les autres lipoïdes qu'il a étudiés ne sont pas toxiques. Il n'y a donc pas de parallélisme entre le pouvoir toxique et le pouvoir hémolytique des lipoïdes de la thyroïde.

D'après CARNOT, la toxicité des lipoïdes est surtout due aux produits d'autolyse et semble proportionnelle à la labilité de ces corps. Or, les lipoïdes thyroïdiens sont parmi les plus labiles.

d) DE L'IODE EN COMBINAISON ORGANIQUE COMPLEXE. — Dès 1852, CHATIN avait montré que l'eau des régions montagneuses où régnaient le goitre et le crétinisme endémiques était relativement pauvre en iode, et on avait employé avec succès, depuis longtemps, des préparations iodées chez les goitreux. C'est à BAUMANN que revient le mérite d'avoir démontré la présence de l'iode dans la glande thyroïdienne.

La quantité d'iode trouvée par les différents auteurs est très variable. D'après OSWALD, le poids moyen de la glande fraîche chez l'homme est de 25 gr. 69; celui de la glande desséchée 9 gr. 76; elle renfermerait en moyenne 9 milligr. 23 d'iode.

BAUMANN a trouvé, à Berlin, que la thyroïde sèche pèse en moyenne 7 gr. 4, à l'état sec, et contient 6 milligr. 6 d'iode.

WEISS, en Silésie, donne comme poids moyen de la glande thyroïde 7 gr. 2, avec une richesse en iode de 4 milligr. 04.

MONERY, à Lyon, trouva 4 milligr. 9 d'iode.

JOLIN a examiné 221 thyroïdes humaines; il admet comme teneur moyenne 7 à 9 milligr. d'iode.

En général, les thyroïdes de nouveau-nés ne contiennent pas trace d'iode. En somme, il est prouvé d'une façon indiscutable que la thyroïde est un des organes les plus riches en iode et que

sa richesse en ce métalloïde est en rapport étroit avec son activité glandulaire.

D'après OSWALD, la thyréoglobuline ne se charge en iode qu'après sa sécrétion et très peu de temps avant sa sortie des cellules folliculaires. La quantité d'iode dépend donc de la quantité de colloïde sécrété.

Dans les thyroïdes pathologiques, l'iode peut se trouver en quantité inférieure à la normale (BAUMANN, KOCHER), mais il y a des cas de goitres colloïdaux où, au contraire, l'iode se trouve en quantité exagérée (OSWALD).

e) DE L'ARSENIC. — D'après ARMAND GAUTIER, aucun organe ne contient plus d'arsenic que la thyroïde. Ce métalloïde serait contenu dans les nucléoprotéides de cet organe.

Parathyroïdes : Les parathyroïdes contiennent fréquemment du glycogène (KONIGSTEIN, PETERSEN). PETERSEN y a décrit une substance colloïde. GLEY croit que les parathyroïdes sont plus riches en iode que la thyroïde, mais CHENU et MOREL n'ont pu y trouver que des traces insignifiantes d'iode.

Physiologie. — EXTIRPATION DE LA THYROIDE OU DES PARATHYROÏDES. — A la suite des premières extirpations chirurgicales publiées par REVERDIN, KOCHER, BILLROTH et WEISS, parurent un nombre considérable de travaux et de recherches sur ce sujet. EISELBERG concluait de toutes les publications faites jusqu'à lui que les mammifères carnivores succombent très vite à la suite de la thyroïdectomie totale, en présentant une série de troubles nerveux rappelant ceux d'une intoxication aiguë et désignés sous le nom de *tétanie*. Au contraire, les herbivores résistent mieux et succombent plus tard, présentant des altérations graves de la nutrition et des troubles psychiques. C'est ce dernier état qui a été décrit sous le nom de *cachexie thyréoprive*, et c'est celui qu'on observe chez les crétins avec infantilisme, ou avec une thyroïde dégénérée ou atrophiée, et c'est le même aussi qu'on voit évoluer à la suite d'extirpation de goitre.

Chez le chien et le chat, la thyroïdectomie totale provoque la plupart du temps une tétanie mortelle caractérisée par des tremblements intenses, des contractions musculaires cloniques se présentant sous forme de crises et des crampes générales tétanoïdes avec de la dyspnée ; la plupart du temps la mort survient très rapidement.

DE QUERVAIN, FORMANEK ont signalé que, lorsque la mort n'arrivait pas de suite, on constatait un amaigrissement consi-

dérable, des modifications sanguines se traduisant par une diminution du nombre des globules rouges et une augmentation de celui des globules blancs; l'abaissement du quotient respiratoire coïncide avec une dyspnée intermittente et les troubles nerveux s'accompagnent de troubles trophiques localisés, déterminant des conjonctivites, des kératites, etc.

Laulanié, Masoin, Gley et d'autres auteurs français n'ont pas trouvé une augmentation de la toxicité urinaire; cependant la tétanie paraît bien due à la formation d'un poison spécial de nature acide, car Frouin a pu préserver les animaux de tétanie en leur administrant journellement 5 à 10 gr. d'un sel soluble de calcium et de magnésium.

L'extirpation ou la section du nerf vague et de tous les nerfs qui innervent la thyroïde ne déterminent jamais le même complexe morbide que la thyroïdectomie (Fano, Fubert, Eiselberg).

La ligature des vaisseaux qui se rendent à la thyroïde ne provoquerait pas non plus les accidents de la thyroïdectomie totale (Munk).

Reverdin a observé quelquefois, à la suite d'extirpation du goitre, un complexe symptomatique rappelant tout à fait la *cachexie strumiprive*, qui fut décrite par Ord en 1878.

L'apparition de deux syndromes toxiques différents, tétanie et myxœdème, à la suite d'une même opération, a excité pendant longtemps la sagacité des physiologistes. Gley a été le premier auteur qui ait montré que, contrairement à ce que l'on croyait avant lui, il était possible de provoquer chez les herbivores, à la suite de la thyroïdectomie, des troubles absolument analogues à ceux qu'on observe chez les carnivores.

Le 12 décembre 1891, Gley communiquait à la Société de Biologie les résultats d'expériences qui lui avaient permis de provoquer chez un certain nombre de lapins un état absolument identique à celui qu'on observe chez le chien à la suite de la thyroïdectomie totale.

« Mais, disait-il, pour provoquer cet état, il faut extirper chez le lapin, non seulement le corps thyroïde, mais deux autres glandules situées en dehors de la thyroïde, au-dessous de celle-ci, et placées sur la carotide. »

Gley, en extirpant ces petits organes chez 14 lapins, les vit succomber tous en très peu de temps avec des crises tétaniques graves.

Les expériences de Gley furent répétées, en particulier par

Moussu, qui soutint que les parathyroïdes et la thyroïde représentaient des organes différents au point de vue fonctionnel; tandis que Gley croyait, semble-t-il, que les parathyroïdes avaient un rôle fonctionnel identique à celui de la thyroïde.

Les recherches de Cadéac et Guinard, Blumenreich, Jacobi, Rudinger, etc., complétèrent ces premières recherches; et Vassale et Generali fixèrent d'une manière presque définitive la question par des expériences dont voici les résultats :

L'extirpation de deux parathyroïdes d'un seul côté ne fut suivie d'aucun trouble chez trois de ces animaux; un seul présenta de légers troubles qui disparurent au bout de peu de temps.

L'extirpation des quatre parathyroïdes pratiquée en deux temps permit de constater l'absence de tout trouble après la première opération; et, au contraire, l'apparition de crises tétaniques graves, et la mort le quinzième jour après l'extirpation des deux autres parathyroïdes.

L'extirpation de deux parathyroïdes internes n'est suivie d'aucun trouble. L'extirpation en deux temps des quatre parathyroïdes, d'abord les internes, puis les externes, provoque la mort avec tétanie, après l'extirpation des externes.

L'extirpation de trois parathyroïdes sur quatre provoque des troubles passagers d'insuffisance parathyroïdienne. L'extirpation totale d'un lobe, et d'une seule parathyroïde externe ne donne, que dans des cas exceptionnels, des troubles passagers. L'extirpation totale de la thyroïde, mais en laissant une parathyroïde externe, n'est suivie d'aucun trouble ou seulement de troubles passagers.

Les auteurs ont cependant observé chez le chien l'absence de tétanie à la suite de parathyroïdectomie totale; mais à l'autopsie, dans ce cas, on trouve toujours une petite parathyroïde supplémentaire.

Les recherches de Rouxeau, de Moussu, celles de Biedel, Walbaum, Pinels faites sur le singe; celles d'Erdheim sur le rat, de Pfeiffer et Mayer, Hagenbach, Christian sur la chèvre, confirment ces conclusions générales. On admet aujourd'hui qu'il existe un syndrome thyroïdien caractérisé par le myxœdème et un syndrome parathyroïdien caractérisé par la tétanie; la thyroïde et les parathyroïdes ont des fonctions différentes et sont des organes différents.

Transplantation. — Depuis fort longtemps, on a fait des

expériences de greffes et de transplantation de thyroïde. La greffe de la thyroïde a d'abord été pratiquée par Schiff, puis répétée par Eiselsberg, qui a insinué la glande aseptiquement entre le péritoine et le fascia abdominal chez des chiens et des chats. Il a observé toujours dans ces conditions l'absence de tétanie. Christiani, sur le rat, a constaté à la suite de ces greffes, l'absence de cachexie.

Si plus tard on extirpe la glande transplantée, on constate la réapparition de tous les phénomènes qu'on obtient par la thyroïdectomie totale.

Des examens histologiques pratiqués sur des transplantations totales ont montré que la parathyroïde résiste beaucoup mieux à la transplantation que la thyroïde elle-même, qui dégénère facilement.

Camus a fait des transplantations de fragments de parathyroïdes et il a constaté, soit chez l'animal auquel il avait fait subir auparavant l'extirpation des deux parathyroïdes externes, soit chez des animaux intacts, tantôt l'atrophie des parties transplantées, tantôt leur conservation. Il a expliqué ces phénomènes en disant que les parathyroïdes implantées se développent alors que l'animal a une fonction parathyroïdienne insuffisante, et au contraire s'atrophient quand ses parathyroïdes fonctionnent suffisamment.

Des expériences de transplantations suivies ou non d'extirpation ont été réalisées par Christiani, Walbaum, Leischner, Pfeiffer, Mayer, avec des résultats tantôt positifs, et tantôt négatifs, ne permettant pas une interprétation définitive.

Rapports entre les thyroïdes et les parathyroïdes. — Quels rapports existe-t-il entre la fonction de la thyroïde et celle des parathyroïdes? Nous l'avons déjà presque indiqué.

Pour la majorité des auteurs, il existe deux fonctions différentes : une fonction thyroïdienne et une fonction parathyroïdienne.

Pour ceux-ci, la thyroïdectomie pure provoque des accidents trophiques caractérisés par le ralentissement et la diminution du développement de l'adolescent, avec ou sans myxœdème : en d'autres termes, du crétinisme atrophique avec ou sans myxœdème.

Pour ces mêmes auteurs, la parathyroïdectomie totale entraînerait chez le chien, le chat, le lapin, le coq, des accidents convulsifs amenant la mort.

Mais d'autres auteurs ont émis l'opinion qu'il existe non

seulement une connexion anatomique étroite entre ces deux organes, mais encore des rapports physiologiques très étroits. Gley a été le défenseur le plus vigoureux de cette opinion ; il l'a basée surtout sur cette observation que l'extirpation totale de la glande thyroïde est suivie d'hypertrophie des parathyroïdes externes.

Hofmeister, Moussu, Rouxeau, Walbaum, Paltauf, etc., ont confirmé l'existence de cette augmentation de volume des parathyroïdes externes après la thyroïdectomie, mais ils n'admettent pas tous l'interprétation de Gley.

Ainsi Walbaum a exprimé l'idée d'un antagonisme entre la thyroïde et les parathyroïdes; mais, contre cette interprétation se dresse le fait démontré par Gley que la tétanie des chiens disparaît après une injection intra-veineuse d'extrait de lobe thyroïdien.

Vassale et Generali ont confirmé ce fait. Mais Blum n'a pas pu le réaliser, pas plus que Pfeiffer et Mayer.

Rudinger résume la question de la manière suivante :

1° L'extirpation de la thyroïde est suivie de l'hypertrophie des parathyroïdes ;

2° Le goitre exophtalmique est diminué par l'administration de parathyroïde ; au contraire, le myxœdème est augmenté par l'administration de parathyroïde ;

3° L'extirpation préalable de la thyroïde provoque une tétanie moins violente à la suite d'une parathyroïdectomie ultérieure ;

4° Walter Edmund aurait constaté, à la suite d'une extirpation des parathyroïdes, une hypertrophie de la thyroïde.

La question, en somme, est loin d'être tranchée.

D'après Carnot, l'hypothyroïdie expérimentale ou acquise aboutit donc à ces deux types morbides assez différents : la tétanie et le myxœdème.

1° *Tétanie.* — Celle-ci est de règle chez le chien et chez le chat après la thyroïdectomie totale; la marche devient hésitante et mal assurée, puis, on observe des tremblements intenses, des contractions musculaires cloniques, puis des attaques tétaniques; l'animal est pris brusquement d'une crise convulsive, il présente de la contraction violente des muscles des membres antérieurs, du cou, des oreilles, du claquement des dents, de la contracture du diaphragme ; le tout accompagné de cris plaintifs. En même temps, on voit s'établir du ptyalisme, un jetage sanguinolent, de la diarrhée, une haleine

fétide, de la dyspnée et, au bout de quelques jours, la mort survient brusquement.

2° *Le myxœdème.* — Le myxœdème opératoire a été décrit par Reverdin dans les termes suivants : les malades, à la suite de l'opération, accusent un sentiment de lassitude générale et sensation de froid aux extrémités. Ils se plaignent de faiblesse musculaire, de fatigue, de douleurs, de tiraillements dans les muscles. On constate alors une augmentation de volume de la face, des membres et même du corps tout entier. Le visage et les paupières sont bouffies, les lèvres s'épaississent, tous les plis cutanés s'effacent, la peau devient pâle et sèche.

On constate une infiltration, un faux œdème dépressible au doigt ; les cheveux tombent, ils deviennent durs et cassants ; les muqueuses pâlissent. On observe en même temps une diminution du nombre des globules rouges. Petit à petit, les malades deviennent apathiques, leurs mouvements sont d'une lenteur extrême, leurs mains maladroites, leur démarche hésitante. L'humeur change, les opérés deviennent tristes, mélancoliques et taciturnes ; la mémoire s'atténue, ils sont incapables de fixer leur attention ; les mouvements de la langue deviennent lents. On assiste en un mot à tout le tableau clinique de l'*idiotie crétinoïde.*

Si l'extirpation du goitre est pratiquée chez un jeune sujet en voie de croissance, il se produit un arrêt plus ou moins complet du développement ; les opérés restent petits, chétifs, la peau se ride, se flétrit, se sèche et s'œdématie, le système pileux est misérable. L'intelligence ne se développe pas. Il y a arrêt de l'ostéogenèse, et infantilisme génital ; les mâles restent cryptorchides, s'ils ne l'étaient déjà avant la naissance, ou bien leurs testicules s'atrophient.

Toxicité des préparations thyroïdiennes. — Si on administre à des animaux ou à des sujets en expérience des extraits thyroïdiens, on constate, avec presque toutes les préparations, des accidents signalés dès le début de l'opothérapie thyroïdienne.

Chauffard a rapporté des accidents cardiaques graves, entraînant la mort, chez un individu de cinquante-quatre ans à qui on administra de la thyroïde.

Bouchard a attiré l'attention sur certains troubles : céphalée, irritabilité, excitabilité du caractère, des douleurs articulaires ou musculaires.

François-Franck a observé une névrite optique à la suite d'administration de fortes doses de thyroïde.

Boinet, Vaquez, Briquet, Murray, Horsley ont publié un grand nombre d'observations relatant des accidents variés, plus ou moins graves, survenus à la suite de l'administration de glande thyroïde.

On n'a pas été longtemps sans s'apercevoir que les accidents s'observaient beaucoup plus fréquemment avec les différentes poudres sèches commerciales qu'avec la thyroïde fraîche.

Ghedini est allé jusqu'à affirmer que les accidents toxiques constatés après l'administration de la thyroïde ne présentaient rien de spécifique, et s'observaient aussi bien avec la thyroïde qu'avec le pancréas, le thymus, la substance nerveuse, le testicule, l'ovaire, etc. D'après lui, il n'y aurait qu'une question de degré : ainsi, l'extrait de surrénales serait le plus toxique, et l'extrait de thymus le moins toxique.

On a attribué à la choline, que l'on rencontre à l'état libre dans les préparations de thyroïde, un rôle toxique spécialement en ce qui concerne l'hypotension et l'hyperexcitabilité bulbo-médullaire.

Mais, à côté d'elle, il existe des liquides toxiques dont Iscovesco le premier a signalé l'importance. Cet auteur a provoqué rapidement la mort de lapins avec des phénomènes de cachexie en leur injectant des extraits éthérés de thyroïde, et en particulier la partie de cet extrait insoluble dans l'acétone.

Pour Carnot, la toxicité doit résider en grande partie dans les lipoïdes thyroïdiens ; il admet que la toxicité d'un produit opothérapique est proportionnelle à la labilité de ses lipoïdes, et que les lipoïdes thyroïdiens sont parmi les plus labiles.

On sait, d'autre part, que les peptones, et en particulier celles qui se produisent dans les autolyses, agissent sur le cœur et sur les centres vaso-moteurs (Schmidt-Mulheim, Pollitzer, Grosjean, Fano, Thomson, etc.). Or, la thyroïde est un des organes qui s'altèrent le plus facilement et le plus rapidement ; les phénomènes autolytiques sont extrêmement puissants et rapides ; de plus, parmi ces produits d'autolyse, il se produit une grande quantité d'alkylamines qui, ainsi que Abelous et Bardier l'ont prouvé, ont une action très importante sur la pression sanguine.

Il a été démontré que les thyroïdes ne sont pas d'autant plus toxiques que leur ancienneté est plus grande, mais que leur

maximum de toxicité s'observe vers le cinquième ou le sixième jour.

Lang et Gregor ont fait des recherches démontrant aussi qu'une partie des effets toxiques est due à la décomposition des substances employées.

On connaît les importants travaux de Romberg et de ses élèves, ainsi que ceux de Heintz sur le pouvoir hypotenseur des bactériotoxines. Si l'on dépouille les observations détaillées d'accidents dus aux préparations thyroïdiennes, on ne peut s'empêcher d'être frappé de la ressemblance que ces accidents présentent souvent avec ceux qui sont dus aux bases alcaloïdiques d'origine animale produites par putréfaction ou autolyse.

Parmi toutes les substances toxiques qui peuvent exister dans les préparations de thyroïde, les lipoïdes, puis les produits d'autolyse, sont les plus dangereux et les plus actifs. Dans l'état actuel de nos connaissances, on n'a donc le droit d'administrer une préparation thyroïdienne qu'autant qu'elle est privée de toutes ces substances toxiques ; d'autant plus que dans aucune de celles-ci ne réside l'action spécifique médicamenteuse, puisque cette action réside dans les thyréoalbumines et les thyréoglobulines.

Action de la thyroïde sur la nutrition. — La thyroïde possède une influence considérable sur la nutrition générale et en particulier sur les échanges azotés. L'organisme sain, en équilibre azoté, répond à l'administration de fortes doses de substance thyroïdienne par une augmentation légère de l'élimination azotée, comme il résulte des tableaux publiés par Roos, par Schondorff, par Georgiewsky, par Richter, Gluzinsky et Lemberger.

Arnold Orgler a étudié les échanges azotés des enfants à la suite de l'administration de thyroïde et il est arrivé aux mêmes résultats.

En ce qui concerne l'action de la thyroïde sur les différentes matières azotées éliminées, Irsac, Vas et Gara ont signalé une augmentation passagère de l'acide urique; Dennig, Pfeiffer et Scholz, une augmentation de la quantité de créatinine éliminée; Richter une augmentation des bases puriques. L'influence de la thyroïde sur le métabolisme des hydrates de carbone est considérable, et dans le myxœdème il existe toujours des troubles des échanges hydrocarbonés.

Un grand nombre d'auteurs ont observé une glycosurie passagère après l'administration de la thyroïde (Jones, Dennig, Strauss).

Porgès a observé de la lévosurie, qui dura dix-sept jours après la suppression de la thyroïde.

Falkenberg a constaté que sur 16 animaux atteints de tétanie, à la suite de la thyroïdectomie, 11 présentaient de la glycosurie. Ceux qui ne succombèrent pas présentèrent longtemps encore du diabète.

Rahel Hirsch a constaté une diminution du pouvoir assimilateur à l'égard de l'amidon et du glucose chez 14 chiens parathyroïdectomisés; mais cette diminution du pouvoir fixateur à l'égard des hydrates de carbone n'apparaissait qu'au moment où survenaient les crises de tétanie.

Richter, Scholtz, Zinn, Vermehren ont constaté que, dans la majorité des cas, il y a une utilisation incomplète des hydrates de carbone. Les enfants de Orgler ont tous perdu du poids.

Le métabolisme du phosphore est fortement modifié sous l'influence de la glande thyroïde. Plusieurs auteurs, tels que Anderson et Bergmann, Roos, Bürger, Senator, ont constaté une augmentation de l'élimination du phosphore urinaire.

D'autres auteurs, tels que Richter, Scholtz, Schiff, ont aussi examiné son élimination par les matières fécales et ont constaté une perte phosphorée générale très nette.

La question de l'influence de la glande thyroïde sur le bilan énergétique ne peut être étudiée d'une façon rigoureuse que si les expériences sont assez prolongées pour qu'on puisse dresser un bilan général.

Nous n'avons pas, à l'heure actuelle, de résultats complets chez l'homme normal; des expériences de courte durée, pratiquées par Magnus Levy, au moyen de l'appareil de Zuntz, lui ont permis de constater l'augmentation de la désassimilation chez trois obèses et chez un goitreux à la suite de l'administration de thyroïde. Cette augmentation a été aussi observée par Thiele-Nehring et par Stüve.

Voit a pratiqué des recherches de ce genre chez le chien en le mettant dans son appareil pendant vingt-quatre heures. Il a constaté ainsi que, chez un animal pesant 19 kg., 10 gr. de thyroïde fraîche déterminaient une augmentation de l'azote urinaire allant jusqu'à 9 °/₀ et une augmentation de l'élimination de l'acide carbonique allant jusqu'à 20 °/₀.

Pali a montré que l'administration des hydrates de carbone

chez les chiens thyroïdectomisés ne permettait pas l'épargne des albumines comme chez le chien normal.

Ecke a constaté chez le chien, comme chez le lapin, à la suite de la thyroïdectomie partielle, une diminution du bilan nutritif.

Von Bergmann a publié en 1909 un travail excessivement important sur les échanges nutritifs dans le myxœdème infantile et dans l'obésité. Cet auteur a fait des analyses complètes dans l'appareil respiratoire de Pettenkoffer-Voit ; il a constaté que, tandis qu'un enfant de sept mois et demi utilise en moyenne, d'après Rubner et Heubner, 593 calories, l'enfant étudié par lui n'utilisait que 350 à 379 calories.

Des expériences faites par le même auteur sur trois obèses ont fait de même constater chez eux une diminution des échanges nutritifs généraux. Alors qu'en moyenne, chez un homme normal, ces échanges représentent 1.000 à 1.100 calories par mètre carré de surface, chez un sujet obèse les calories utilisées étaient 715 à 686 dans un cas, 669 à 662 dans un autre, et enfin 695 dans un troisième cas.

Von Bergmann a observé également que dans le cas de myxœdème, c'est pendant la période qui précède l'administration de thyroïde que la production des calories est la plus basse.

Chez un malade en particulier il a mis nettement en lumière l'influence de la thyroïde sur la production de chaleur. Le chiffre des calories utilisées, qui était de 3.400 à 3.600, est monté à 5.400 et n'est pas descendu au-dessous de 4.200, même lorsque la médication vint à être supprimée pendant plusieurs jours. Il y a donc eu augmentation des échanges allant de 25 à 50 %.

Chez un autre malade, les recherches de Von Bergmann sont particulièrement intéressantes parce qu'elles montrent que l'action de la thyroïde ne s'établit pas immédiatement, mais qu'elle met quinze jours, quelquefois deux à trois semaines, avant d'apparaître. D'ailleurs, de nombreux auteurs avaient déjà signalé avant lui qu'il faut attendre assez longtemps pour pouvoir étudier dans sa plénitude l'action de la thyroïde, le médicament possédant une véritable période latente d'action.

Les tableaux de Bergmann montrent aussi que l'augmentation dans la production des calories ne se fait pas aux dépens de l'albumine seulement, mais, au moins pour une partie égale, aux dépens des substances non azotées. On voit même dans

ses bilans des cas où la ration alimentaire étant convenablement choisie, il y a, malgré une production exagérée de calories, rétention de l'azote.

Il résulte des expériences de Von Bergmann que l'amaigrissement provoqué par la thyroïde peut être obtenu sans perte azotée, et même avec un bilan d'azote positif; il ne faut donc pas donner une grande quantité de matières azotées sous prétexte de diminuer le bilan négatif d'azote, car c'est le résultat contraire qu'on obtient en général. Pendant le traitement thyroïdien, l'administration d'hydrates de carbone permet d'épargner les pertes d'azote.

C'est parce que le régime de MM. M. Labbé et Furet, pendant leurs expériences sur des obèses, était mal choisi que ces auteurs sont arrivés à des résultats contradictoires avec ceux qui ont été trouvés par l'immense majorité des autres auteurs.

Action sur la pression sanguine. — Schafer a observé, le premier, qu'une injection intra-veineuse d'un extrait glycériné ou aqueux de thyroïde crue ou bouillie détermine un abaissement de la pression artérielle en même temps qu'une modification de la grandeur et de la fréquence du pouls.

Hascovec a constaté l'abaissement durable de la pression sanguine et une accélération simultanée du pouls à la suite d'injections d'une macération d'extrait aqueux de thyroïde. Georgiewsky a confirmé ces faits. Pouchet et Chevalier ont montré que l'extrait aqueux est toujours beaucoup plus actif que l'extrait glycériné. De Cyon a observé un ralentissement et une augmentation de l'énergie du cœur avec l'iodothyrine; dans d'autres cas, il obtint, au contraire, une diminution de la puissance cardiaque, ce qui tient à la variabilité de constitution de ce corps.

Pour Livon, la glande thyroïde est hypertensive. Heinatz, cité par Carnot, est du même avis.

Guinard et Martin ont soutenu que l'action hypotensive n'est que transitoire. Fenyvessy, Ocana ont constaté une diminution de la pression, avec ralentissement du pouls.

Svehla a montré que les thyroïdes embryonnaires sont sans action.

Enfin, Furth et Schwartz, Lohmann, Gautrelet, etc., pensent que c'est à la choline thyroïdienne que revient l'action hypotensive. Les recherches de Pouchet et Chevalier sur les albuminoïdes iodés ont confirmé les expériences de de Cyon et

d'HASCOVEC, qui attribuent l'action hypotensive de la glande thyroïde à l'iodothyréoglobuline.

Les recherches de HEINATZ, cité par FURTH, signalent une accélération cardiaque qui s'observerait d'une façon constante après l'injection de suc de thyroïde chez le chien.

HASCOVEC a obtenu le même résultat, même après section du pneumogastrique. Cette accélération, comme l'ont montré POUCHET et CHEVALIER, fait suite à la période d'hypotension, et elle est due à une action excitante exercée par la glande thyroïde sur l'appareil sympathique, et à une diminution de l'excitabilité du pneumogastrique.

LEBRETON a constaté chez le myxœdémateux une augmentation du nombre des globules rouges, ainsi que l'existence de quelques globules rouges nucléés.

En général, l'ingestion de la thyroïde provoque la diurèse; beaucoup d'auteurs ont constaté ce fait.

HYPERTHYROÏDIE EXPÉRIMENTALE. — On a rattaché à l'hyperthyroïdie, en dehors de la maladie de Basedow, toute une série de petits troubles qui constitueraient une hyperthyroïdie fruste.

Ces accidents s'observeraient, en particulier, lorsqu'on administre des quantités trop grandes de thyroïde; ils consistent en crises de rires ou de pleurs, accès de colère, cris nocturnes, palpitations, diarrhée, polydipsie, boulimie, insomnies, bouffées de chaleur, vomissements et céphalées.

HERTOGHE considère aussi comme dues au thyroïdisme, c'est-à-dire à un excès de fonctionnement de la glande thyroïde, certaines douleurs musculaires et articulaires, de violentes douleurs lombaires, l'oppression et les palpitations douloureuses.

GAUTHIER (de Charolles) a signalé des vertiges et de la polyurie, de la dyspnée et des nausées; LÉOPOLD-LÉVI et DE ROTHSCHILD, de la crispation, des claquements des dents, des soupirs, des envies de pleurer, en même temps que des mouvements involontaires des membres inférieurs.

Les expériences de HELLIN, qui aurait produit chez le chien, par l'administration prolongée de thyroïde, de la tachycardie, de l'exophtalmie; celles de BALLET et ENRIQUEZ; les observations de BÉCLÈRE qui aurait vu apparaître l'exophtalmie après l'administration excessive de glande thyroïde; celles de NOTTHAFT, se heurtent à l'opinion de GLEY, qui n'admet pas que la maladie de Basedow, maximum d'hyperthyroïdie, ait pu justement être reproduite par l'injection de fortes doses de suc thyroïdien.

Ce que l'on sait, en somme, d'une façon certaine, c'est que l'administration de thyroïde ordinaire du commerce donne lieu souvent à des accidents. Mais il n'est pas certain que ces accidents présentent une spécificité quelconque, et, d'après Carnot lui-même, il y a matière à discussion au sujet de l'hyperthyroïdisation.

Syndromes thyroïdiens. — Il y a lieu de décrire deux syndromes cliniques : le syndrome d'hypothyroïdie et le syndrome d'hyperthyroïdie.

a) *Hypothyroïdie.* — Au point de vue clinique, l'insuffisance thyroïdienne présente une série de degrés qui vont depuis le type fruste et dégradé d'hypothyroïdie jusqu'au myxœdème.

Nous avons déjà indiqué les phénomènes dus au myxœdème chirurgical. Le myxœdème spontané de l'adulte, qui a été décrit par Gul, Ord, Charcot, ressemble beaucoup au premier. La face est ronde, les traits sont épaissis et empâtés, les paupières bouffies, le visage cireux, les cheveux secs et cassants ; les malades se plaignent de froid aux extrémités, ils ont les ongles cassants, leurs mouvements sont lents et maladroits ; ils présentent de l'engourdissement de l'intelligence, de la tendance au sommeil, des absences de mémoire, de l'indifférence et de l'apathie.

L'idiotie myxœdémateuse est caractérisée par les mêmes troubles trophiques, mais est dominée par les troubles de la croissance : c'est la forme qu'on observe chez les enfants, les deux autres formes précédentes étant les formes de l'adulte.

Bourneville a admirablement décrit la forme infantile dans laquelle il y a arrêt du développement du squelette et des dents, rachitisme, ventre bombé de batracien, de l'ichtyose, de l'eczéma, un développement incomplet ou défectueux du système pileux, de l'essoufflement, de la sécheresse de la peau, une voix rauque et stridente, une horreur pour tout mouvement, en même temps qu'une absence d'intelligence ; il s'agit là d'imbéciles doux, sans crises, sans tics. Leur état physique et psychique peut se modifier merveilleusement par l'emploi de la thyratoxine.

A côté de ce myxœdème, il existe des formes frustes d'hypothyroïdie bénigne, qui sont d'autant moins accentuées et moins typiques qu'elles sont sur les frontières de la maladie et se rapprochent des phénomènes normaux (Carnot).

Les signes de cette hypothyroïdie fruste sont : la sensation

de froid, l'acrocyanose, la tendance aux idées noires, des douleurs lombo-abdominales, une adiposité spéciale des tissus ; on constate également de la constipation, de la microsphygmie, de la paresse intellectuelle, des migraines, des inappétences, des métrorragies, différentes dermatoses, de la calvitie précoce, du grisonnement prématuré, etc.

b) *Hyperthyroïdie.* — On peut admettre généralement que certains états morbides sont dus à un hyperfonctionnement des glandes thyroïdes, mais rien n'est moins prouvé.

Le *goitre exophtalmique* ou maladie de Basedow est considéré comme une forme accentuée d'hyperthyroïdie. Tabins, Joffroy, Ballet et Enriquez admettent cette pathogénie, qui les a conduits à utiliser pour le traitement le sang d'animaux éthyroïdés ou les sérums antithyroïdiens.

Cette affection est caractérisée par le goitre, l'exophtalmie, l'instabilité nerveuse, la tachycardie avec trouble des vaso-moteurs, les tremblements, tous symptômes qui ont été mis en opposition avec ceux du myxœdème.

Un certain nombre de faits, et en particulier les résultats thérapeutiques, peuvent étayer cette théorie pathogénique, mais, par contre, les améliorations obtenues par l'emploi de l'opothérapie thyroïdienne et la coexistence constatée du myxœdème et du goître exophtalmique paraissent l'infirmer. On n'a pu jusqu'ici reproduire expérimentalement cette affection, et la tachycardie passagère et l'instabilité nerveuse dues à l'hyperthyroïdisme médicamenteux ne représentent qu'une simple ébauche des symptômes morbides de la maladie de Basedow.

Indications thérapeutiques. — L'opothérapie thyro-parathyroïdienne a été utilisée dans des affections manifestement en rapport avec une insuffisance thyroïdienne ou parathyroïdienne, mais aussi dans une série d'états morbides qui ne semblent avoir qu'un rapport éloigné avec ce trouble fonctionnel ; enfin, on a préconisé cette médication, indépendamment de toute indication pathogénique, comme modificatrice de la nutrition.

Myxœdème de l'adulte. — Bouchard, le premier, fit usage de l'opothérapie thyroïdienne dans le traitement du myxœdème. Il obtint des résultats tout à fait remarquables en pratiquant tous les deux jours une injection d'extrait aqueux glycériné de glande thyroïde. L'état physique s'améliora en moins d'un mois, l'intelligence et l'habilité manuelle revinrent progressivement.

Mussay confirma ces résultats. Howitz puis Fox et Mackenzie substituèrent la voie gastrique à la voie hypodermique et, à l'heure actuelle, l'ingestion est seule employée.

Pendant une première période, il faut prescrire de petites doses pour tâter la susceptibilité du malade, puis, au bout d'une semaine ou deux, on administre la valeur d'un demi-lobe de glande thyroïde par jour et on continue pendant plusieurs mois suivant les résultats acquis. Dès leur obtention, il faut diminuer les doses et mettre le malade à une dose d'entretien qu'il devra continuer toute sa vie, par cures discontinues tous les deux ou trois mois.

Cette affection est celle dans laquelle les résultats de l'opothérapie thyroïdienne sont les plus nets et les plus constants.

Dans les cas de *myxœdème infantile*, avec arrêt de développement corporel et intellectuel, les résultats sont également rapides et certains, à la condition d'intervenir avant l'ossification des épiphyses et des sutures craniennes. On assiste alors à une véritable transformation de l'individu : la croissance arrêtée depuis des mois reprend et l'intelligence se développe parallèlement.

Le *crétinisme endémique*, de plus en plus rare de nos jours, est considéré comme étant une forme du myxœdème, et l'opothérapie thyroïdienne a été employée avec succès dans le traitement de cette affection par Régis et Garde, Wagner, Von Jaurig, Magnus-Lévy. Les résultats ne sont cependant pas toujours positifs et des échecs ont été signalés par Scholz, Lombroso et d'autres auteurs italiens.

Wagner, en Styrie, où le crétinisme est encore endémique, a institué, avec le concours de l'Etat, le traitement systématique par l'opothérapie thyroïdienne en employant d'ordinaire 0 gr. 30 de glandes sèches par jour. Les résultats ont été satisfaisants, surtout chez les jeunes enfants, qui sont moins intolérants que les plus âgés. La balance et la toise règlent le traitement; la médication est suspendue en cas de tachycardie ou d'élévation de température.

Le traitement ne donne aucun résultat chez les idiots myxœdémateux qui ont dépassé vingt ans.

Dans les cas de *myxœdème fruste* (syndrome d'Hertoghe) avec disparition des poils, hypertrophie des amygdales, céphalalgie, oppression et palpitations, sensation de froid permanent, l'opothérapie thyroïdienne détermine une amélioration évidente,

qui disparaît progressivement après cessation du traitement.

Chez l'enfant, ce syndrome est très mal défini ; il se traduit surtout par le retard de la croissance et de la dentition, des troubles circulatoires et cutanés, un développement incomplet de l'intelligence. Il s'améliore considérablement par la médication prolongée.

Dans le *mongolisme*, l'*infantilisme*, la *cryptorchidie*, Hertoghe et Brissaud, Dupré et Pagniez, Parhon et Mitulesco ont obtenu des améliorations sensibles par l'opothérapie thyroïdienne. La croissance s'achève, les caractères sexuels s'affirment et parfois même les testicules descendent dans les bourses.

Rhumatisme chronique déformant. — Vincent, Sergent, Revillod et quelques autres auteurs admettent que le rhumatisme chronique déformant est sous la dépendance d'une hypothyroïdie.

Les résultats thérapeutiques obtenus par l'opothérapie thyroïdienne paraissent leur donner raison et, depuis quelques années, les observations se multiplient, signalant la disparition des douleurs articulaires et l'atténuation des déformations. Pour Lancereaux et Paulesco, cette médication agirait surtout sur le système nerveux dont la nutrition est viciée dans le rhumatisme chronique. L. Lévy et H. de Rothschild, qui ont publié une série de guérisons par cette médication, sans nier l'influence tonique de ce médicament sur la nutrition, insistent sur l'action de suppléance et d'excitation de la sécrétion thyroïdienne qu'il détermine, se basant sur des améliorations spontanées de rhumatisme chronique pendant la grossesse, à la suite du développement thyroïdien gravidique.

On a également utilisé avantageusement l'opothérapie thyroïdienne dans le traitement de la *sclérodermie* (Lancereaux et Paulesco) et de diverses dermatoses qui, comme le *trophœdème chronique* (Hertoghe), l'*urticaire chronique* (L. Lévy et H. de Rothschild), le *prurit*, certains *eczémas* (Parhon et Papinian), l'*ichtyose* (Weil, Mouriquand), paraissent liées à une insuffisance thyroïdienne plus ou moins accentuée. Dans ces divers cas, la pathogénie est encore obscure et nous ne pouvons qu'enregistrer les résultats thérapeutiques, qui peuvent, en partie, être attribués à l'action de la thyroïdine sur la nutrition.

De même, on a publié des observations de guérison d'*asthme des foins* (Pottier), d'*asthme* essentiel (Lévy), de *migraines* à répétition (L. Lévy et H. de Rothschild) par l'opothérapie thyroïdienne.

Obésité. — Nous avons signalé l'action particulièrement intense de l'extrait thyroïdien sur la nutrition. Avant même qu'on en connaisse le mécanisme, elle avait été utilisée dans le traitement de l'obésité.

Il est absolument exact que cette médication puisse dans un grand nombre de cas donner des résultats très satisfaisants, que cette obésité soit ou non liée à une insuffisance thyroïdienne (Leichtenstein). Les observations de Gutmann, de Bréguet, de Rendu, de Florian et d'autres auteurs sont absolument probantes et concernent, pour la plupart, des malades chez lesquels on ne pouvait mettre en cause un trouble de la thyroïde.

Dans les cas de Madelung, de Byrom-Bramwel, de Richardson, de Marfan et Guinon, de Brissaud et Meige où, au contraire, on retrouvait des symptômes d'hypo-thyroïdisme ou d'infantilisme myxœdémateux, les résultats obtenus sont encore beaucoup plus évidents et plus rapides.

Aussi, malgré les expériences de Labbé et Furet, le traitement thyroïdien doit-il être considéré comme une méthode particulièrement efficace dans le traitement de l'obésité, à la condition d'être employé *progressivement* et *avec circonspection*.

Il ne faut pas oublier, en effet, que le traitement thyroïdien, appliqué souvent sans discernement par les malades eux-mêmes, a donné des résultats variables et a provoqué parfois des accidents parfaitement évitables, si les malades avaient été traités par le médecin.

Il faut éviter l'emploi de fortes doses longtemps continuées.

Il y a *contre-indication* absolue chez les individus atteints d'affections valvulaires, d'aortite, ou dont le cœur est gros et dégénéré.

Fractures. — L'influence de l'extrait thyroïdien sur le métabolisme des phosphates dans l'organisme et la désassimilation phosphatée, constatée chez les animaux thyroïdectomisés, ont incité Gautier (de Charolles) à employer cette médication dans un certain nombre de cas de retard de consolidation des fractures. Les résultats furent très satisfaisants et les observations de Jaboulay, Dyan, Pouelt, Gangolphe montrent que la consolidation des fractures peut être obtenue, dans un délai de brièveté surprenant, avec des doses très faibles de thyroïde.

Troubles du système nerveux. — La connaissance des rapports de la *tétanie* avec les glandes thyroïde et parathyroïde a conduit à employer l'opothérapie thyroïdienne dans les tétanies, quoiqu'un certain nombre d'entre elles ne relè-

vent point de troubles de ces organes glandulaires. Aussi, les résultats thérapeutiques obtenus ne sont-ils pas toujours satisfaisants et, dans les cas d'échecs, sous l'influence des travaux de Mac Callum et de Frouin, on utilise les sels de calcium et de magnésium.

L'opothérapie thyroïdienne a donné parfois des résultats surprenants dans le traitement de l'*éclampsie* (Vassale, Starmer, Gomot). Pour Vassale, cette affection serait due à une insuffisance parathyroïdienne.

Malheureusement, la pathogénie de l'éclampsie a été également attribuée par Vaquez à une altération des capsules surrénales avec autant de raisons anatomo-pathologiques à l'appui. Les bons effets thérapeutiques peuvent s'expliquer partiellement par l'abaissement de la tension sanguine déterminée par la médication.

Quelques observateurs, ayant constaté la fréquence de l'*épilepsie* chez les goitreux, ont attribué l'épilepsie à un trouble du métabolisme général sous la dépendance de l'insuffisance thyroïdienne.

Un certain nombre de cas traités par l'opothérapie thyroïdienne furent améliorés, mais le plus souvent il s'agissait d'individus présentant des symptômes nets d'hypothyroïdisme, de myxœdème ou de goitre, et l'échec fut la règle chez les individus indemnes (Parhon et Goldstein).

On a tenté également son emploi dans la *maladie de Parkinson* qui, d'après Lundberg, serait d'origine parathyroïdienne, dans les *psychoses* et la *démence précoce*; dans quelques cas, on a pu voir se produire des améliorations, mais les échecs sont cependant la règle.

Par contre, Hertoghe a signalé un certain nombre de cas d'*incontinence nocturne d'urine* guéris chez des enfants ou même des adolescents par l'opothérapie thyroïdienne et le régime.

Goitre exophtalmique. — Dans cette affection, on a successivement utilisé l'opothérapie thyroïdienne, parathyroïdienne et les humeurs des animaux éthyroïdés.

Gauthier (de Charolles) soutint le premier l'origine thyroïdienne du goitre exophtalmique et préconisa l'opothérapie. Depuis, un grand nombre d'observations ont été publiées; les unes signalent des améliorations notables, indéniables, les autres, des aggravations, avec accidents graves.

Mossé résume ainsi l'opinion courante : « Dans la maladie de

Basedow classique, le traitement thyroïdien serait habituellement nuisible. Dans le goitre basedowifié, au contraire, il se montre souvent utile, diminue la dyspnée et amène parfois une amélioration considérable. »

Vires conseille d'être prudent et de donner le corps thyroïde à faibles doses (1 gr. par jour, un demi-lobe frais).

Pour L. Lévy et H. de Rothschild, les faibles doses sont favorables, les fortes doses sont nuisibles.

L'opothérapie *parathyroïdienne* a été employée avec succès par Moussu et par Marinesco, mais les observations sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir se faire une opinion sur la valeur réelle de cette médication.

Pour la plupart des auteurs, le basedowisme est une hyperthyroïdie type; on en a déduit que l'injection des humeurs d'animaux éthyroïdés compenserait peut-être ou neutraliserait chez eux l'excès de fonctionnement de la glande thyroïde.

Gilbert Ballet et Enriquez les premiers injectèrent à des basedowiens du sérum de chiens éthyroïdés à la dose de 12 à 15 cm^3 par jour. Ils constatèrent les accidents habituels des sérums, mais quelques malades furent améliorés et virent diminuer les tremblements, la tachycardie et l'exophtalmie; malheureusement ils ne poussèrent pas plus loin leurs observations en raison de la difficulté de conserver les animaux.

Burghardt et Blumenthal ont injecté à des basedowiens du sérum de myxœdémateux, puis du sérum de chiens éthyroïdés obtenu au milieu de leurs accès de tétanie. Des malades furent améliorés non seulement par les injections, mais également par l'ingestion de ce sérum desséché dans le vide et administré à la dose de 0 gr. 30 à 1 gr. 50 par jour.

C. Mœbius utilisa par voie gastrique du sang de moutons éthyroïdés à la dose de 5 gr. tous les deux jours; les résultats furent favorables et cette préparation faite par Merck est journellement utilisée en Allemagne. En France, Hallion et Carrion préparent sous le nom d'hématoéthyroïdine du sang glycériné d'animaux éthyroïdés, qui a donné à Brissaud, Gilbert Ballet, Enriquez, Sainton des améliorations surtout en ce qui concerne le tremblement, la tachycardie et la nervosité.

Préparations et doses. — On a utilisé la *glande thyroïde fraîche* et spécialement celle du mouton, désignée dans les abattoirs sous le nom de glande du cornet. Elle doit être dans un état de *fraîcheur absolue*, car la glande thyroïde s'autolyse

avec une grande rapidité et les produits formés sont toxiques, comme l'a montré Iscovesco.

Marie recommande l'absorption pendant les quatre ou cinq premiers jours d'un lobe par jour pulpé et pris dans du bouillon tiède (le lobe pèse environ 1 gr. 05 à 1 gr. 20). Cette administration est continuée pendant les deux à trois premières semaines du traitement, puis diminuée de moitié ultérieurement.

Cette méthode présente de nombreux inconvénients et elle est peu pratique pour les malades. Ils sont, de plus, souvent trompés et absorbent par ignorance des bouchers du thymus ou des ganglions cervicaux au lieu de thyroïde; aussi lui a-t-on substitué avantageusement les préparations sèches de thyroïde. La *glande thyroïde sèche* se présente sous forme de poudre préparée avec des glandes aussi fraîches que possible, à l'abri de l'air à froid; dans le vide, le rendement en poudre sèche de la glande thyroïde est d'environ 27 à 28 °/ₒ d'après Carnot. Elle se prescrit en tablettes ou en pilules encapsulées dosées à 10 centigr. de substance, c'est-à-dire correspondant à 0 gr. 27 ou 0 gr. 28 de glande fraîche.

L'*iodothyrine* de Baumann ne possède pas la valeur thérapeutique qu'on lui avait attribuée; c'est un produit de dégradation bien plus qu'un véritable principe actif de la glande. Elle est moins active mais souvent mieux tolérée que la poudre de thyroïde; malheureusement, les rendements sont très faibles, 1 à 2 °/ₒₒ de glandes fraîches, et les produits obtenus ne sont pas toujours identiques.

Etant donnée la toxicité acquise par les préparations de thyroïdes par oxydation et autolyse, nous donnons notre préférence à la glande thyroïde privée de ses lipoïdes et de ses produits d'autolyse, peptones et bases (Thyratoxine).

Lorsqu'on institue la médication thyroïdienne avec l'un quelconque de ces produits, il faut cesser le traitement toutes les fois que le pouls dépasse 100 pulsations, que le sujet accuse des palpitations, du tremblement, de l'insomnie, ou que le volume des urines devient plus considérable. Il faut s'empresser d'ajouter que ces troubles ne s'observent presque jamais, ou seulement avec des doses considérables de thyratoxine.

Le sujet, d'après Carnot, doit s'astreindre à quelques mesures diététiques : il doit éviter les bains froids et les douches froides; tandis qu'au contraire les bains chauds sont un adjuvant précieux. Il faut se souvenir que l'on a toujours ten-

dance à administrer des doses trop fortes de préparations thyroïdiennes. L. Lévy a insisté sur les avantages de l'emploi de doses de 0 gr. 025 de poudre de glande, soit 0 gr. 125 de glande fraîche.

On doit donner en commençant au malade adulte une à deux pastilles de thyratoxine par jour : une le matin, une le soir, chacune de ces pastilles représentant 2 centigr. 5 de thyratoxine, et cela pendant huit jours. Au bout de ce temps, on doit augmenter et donner 3 pastilles par jour. Huit jours après, on doit administrer 4 pastilles par jour.

Au bout de ces trois semaines, on cesse le traitement, car on est à la fin de la période latente; c'est à partir de ce moment que la thyratoxine doit commencer à produire des résultats. On laisse donc le malade au repos, pendant une période de huit jours, sans thyratoxine. Au bout de ce temps, on recommence le traitement suivant l'effet obtenu, soit avec la petite dose initiale, c'est-à-dire une ou deux tablettes par jour, soit en continuant avec la dernière dose, c'est-à-dire 4 tablettes par jour, et en augmentant.

L'*Exo-thyroïdine* est un extrait glycériné correspondant à son poids de glande fraîche qui constitue en quelque sorte un suc de glande thyroïde et dont l'activité est supérieure à celle des extraits commerciaux.

Cette préparation, qui est fort stable et d'une activité constante, s'emploie à la dose de XXX gouttes, deux et trois fois par jour dans un peu d'eau gazeuse.

La médication *parathyroïdienne* est une médication d'exception, étant donnée la difficulté que l'on éprouve à se procurer ces organes. Même en prenant toutes les précautions nécessaires, il est inévitable qu'il y ait fraude ou erreur dans leur récolte, ce qui diminue la valeur thérapeutique de ces préparations.

CHAPITRE XII

OPOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE

L'hypophyse, ou corps pituitaire, est une masse ellipsoïde appendue à l'extrémité inférieure de la tige pituitaire, dont elle n'a paru être pendant longtemps qu'un simple renflement.

L'hypophyse est logée dans la selle turcique, qu'elle remplit complètement. En avant et en arrière, elle est en rapport avec les parois antérieures et postérieures de cette cavité osseuse, et latéralement, elle arrive au contact de la paroi interne des sinus caverneux, qui la séparent de la carotide interne. Sa partie supérieure correspond à une lame fibreuse faisant partie de la dure-mère et qu'on a appelée le diaphragme de l'hypophyse, diaphragme qui est tendu transversalement au-dessus de la glande.

Le diamètre antéro-postérieur de l'hypophyse mesure 8 mm. chez l'homme, le diamètre vertical 6 mm. et le diamètre transversal, qui est le plus grand de tous, 12 à 15 mm.

L'hypophyse pèse en général de 3 gr. 5 à 4 gr. 5.

Cette glande à sécrétion interne est composée de deux parties : un lobe antérieur et un lobe postérieur. Le lobe antérieur est rougeâtre, tandis que le postérieur, beaucoup plus petit, est d'un gris jaunâtre.

Ces deux portions ne présentent pas de séparation nette à première vue, mais lorsqu'on fait une coupe antéro-postérieure médiane, la séparation est très visible.

Sur les coupes horizontales, le lobe antérieur prend la forme d'un rein, dont le bord concave, dirigé en arrière, embrasse la moitié du lobe postérieur.

Sur une coupe verticale, on voit que la tige pituitaire ne

s'implante que sur le lobe postérieur et qu'une portion du lobe antérieur s'applique en avant de cette tige pituitaire sous forme d'une languette mince, qui remonte parfois jusqu'au voisinage du chiasma optique.

Le lobe antérieur de l'hypophyse, au point de vue de son développement embryonnaire, se montre tout à fait différent du lobe postérieur. En effet, tandis que le lobe antérieur provient du feuillet externe et qu'il représente, en somme, une portion du pharynx primitif qui, dans les premières périodes de la vie embryonnaire, a émigré dans la cavité cranienne, le lobe postérieur est une dépendance du ventricule moyen et présente chez le fœtus une cavité centrale, qui constitue la partie inférieure de ce ventricule.

Le lobe antérieur a attiré tout particulièrement l'attention des histologistes à cause des nombreux troubles fonctionnels qui accompagnent les lésions de ce lobe.

Thaon et Launois ont décrit dans le lobe antérieur deux espèces de cellules : les cellules chromophiles et les cellules chromophobes.

Les cellules chromophiles présentent un gros noyau, sont de couleur assez foncée, mesurent 18 à 25 millièmes de millimètre. Les autres cellules sont beaucoup plus petites, homogènes et claires. Les cellules nucléées sont fortement colorées par l'éosine, tandis que les autres restent incolores. Plus tard, il a été démontré que, parmi les cellules chromophiles, les unes sont éosinophiles, les autres, basophiles.

Les recherches récentes de Livon ont confirmé celles de Launois, Pirone, Benda, Rogowitsch, que l'on peut résumer de la manière suivante :

Parmi les cellules, les unes, généralement assez nombreuses, se colorent fortement dans leur ensemble, et l'intensité de la couleur est telle que le noyau se trouve masqué ; d'autres ne présentent qu'un noyau fortement coloré, et d'autres enfin ne renferment que quelques granulations ayant fixé la matière colorante, surtout dans le noyau.

Livon a constaté que les cellules présentant la même affinité tinctoriale ne sont point distribuées régulièrement ; elles se présentent sous forme d'amas ou bien sont disséminées dans toute la coupe.

Thaon a émis l'hypothèse que les cellules fortement chromophiles de l'hypophyse produisent une sécrétion à granulations très fines (chromophiles).

Launois considère, comme forme fondamentale, la cellule acidophile non granulée.

On trouve une substance colloïde dans les amas glandulaires de l'hypophyse, mais on ne sait pas encore s'il y a identité entre la sécrétion des cellules et cette substance colloïde.

Lothringer a montré qu'il existe une série de ressemblances tinctoriales entre les granulations basophiles et la substance colloïde, mais il existe aussi des différences.

Benda, Gemelli ont constaté que les hypophyses des vieillards contiennent plus de colloïde que celles des jeunes gens, et il conclut de là que la substance colloïde doit être regardée comme un produit de dégénérescence ou une sécrétion de l'hypophyse. La plupart des autres auteurs considèrent cependant cette substance comme la sécrétion normale de la glande. Quelques auteurs pensent même avoir vu le passage de la substance colloïde dans le torrent circulatoire.

Comte, Rogowitsch, Stieda, Benda, Launois, Loeper et Esmonet, Thaon, ont décrit dans des cellules glandulaires des vacuoles contenant une substance ressemblant à de la graisse, sous forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses ou de corps mûriformes sans localisations spéciales, qui paraît également constituer un produit de sécrétion.

Composition chimique. — Nous n'avons que fort peu de données précises sur la composition chimique de l'hypophyse.

D'après certains auteurs, l'hypophyse contiendrait de l'iode et même de l'*iodothyrine*. Paderi y a trouvé du phosphore et du brome; Gautier, de l'arsenic.

John Malcolm, cité par Carnot, a dosé 77 °/₀ d'eau pour la portion glandulaire et 85 °/₀ pour la portion nerveuse; 13,3 et 12,3 °/₀ d'azote; 0,12 et 0,8 de phosphore. La glande entière contiendrait, d'après le même auteur, 0,123 de calcium.

Pour de Cyon, le principe actif de l'hypophyse serait une combinaison phosphorée qu'il nomme *hypophysine* ou phosphorohypophysine.

Meyers et Aller ont cherché à démontrer dans l'hypophyse la présence d'une substance analogue à l'adrénaline. Schæffer, Vincent et Osborne ont séparé de la partie infundibulaire de la glande deux substances solubles dans l'eau salée, l'une insoluble dans l'éther et l'alcool, l'autre insoluble dans ces véhi-

cules, et douées de propriétés physiologiques différentes, mais jusqu'à présent on n'a retiré de cette glande aucun corps défini et physiologiquement actif.

Physiologie de l'hypophyse. — Le rôle physiologique de l'hypophyse est encore assez mal connu ; comme pour les autres glandes à sécrétion interne, on a étudié l'insuffisance par l'ablation de l'organe et l'exagération par injection d'extraits hypophysaires.

Horsley fit, en 1882, les premières tentatives d'extirpation de l'hypophyse, mais il est très difficile de la réaliser expérimentalement sans provoquer d'autres lésions graves, qui viennent compliquer le tableau symptomatique.

Vassale, Sacchi ont extirpé, partiellement le plus souvent, cette glande chez des chiens et des chats, et ils ont constaté l'établissement d'une apathie très prononcée avec troubles moteurs caractérisés par une démarche incoordonnée avec titubation, rigidité des membres postérieurs, contractures fibrillaires, convulsions toniques et cloniques. Ils purent également constater de la dyspnée, de l'accélération du pouls, de la polydipsie avec polyphagie, et cependant un amaigrissement rapide qui détermine la mort plus ou moins tardive dans le coma. Ils prétendent que lorsque l'ablation n'est pas entière, la survie peut être indéfinie.

Ces expériences furent répétées avec des résultats légèrement différents par un grand nombre d'auteurs, en particulier par Gley, Marinesco, Perroni, Lo Monaco, Freedmann et Maas, Garnier et Thaon, mais étant donné le traumatisme opératoire, il ne faut pas espérer avoir une symptomatologie identique dans tous les cas.

Parmi ces auteurs, Paulesco, opérant par voie latéro-cranienne, semble avoir fait les recherches les plus concluantes. Il a affirmé que si un animal survit plus de vingt-quatre heures à l'extirpation de l'hypophyse, c'est que celle-ci n'a pas été totale. L'insuffisance fonctionnelle, d'après cet auteur, ne se caractérise par aucun signe typique, et la mort est annoncée par un fort abaissement de la température.

L'extirpation complète du lobe antérieur équivaut à l'extirpation totale de l'organe au point de vue de ses résultats, tandis que l'extirpation seule du lobe postérieur n'entraîne aucune conséquence fâcheuse.

Tandis que la dénudation complète de la selle turcique ne

provoque aucune suite grave, la séparation de la glande de la base du cerveau équivaut à son extirpation totale.

Hocheneg et Stumme ont pratiqué, avec survie, une hypophysectomie totale chez l'homme atteint de tumeur; mais on a le droit de se demander si, malgré leur affirmation, ils n'ont pas laissé de petits restes de la glande. D'autre part, Friedmann et Maas ont soutenu, en 1900, qu'on pouvait pratiquer l'extirpation totale de l'hypophyse, chez l'animal, sans qu'il y ait mort consécutive.

La question reste donc ouverte et aucun des résultats annoncés ne paraît devoir être définitivement acquis.

Propriétés physiologiques des extraits d'hypophyse. — Le tissu de l'hypophyse paraît être peu toxique. Mairet et Bosc ont constaté que des injections sous-cutanées d'extrait glycériné d'hypophyse chez des lapins déterminaient simplement de l'hyperthermie passagère, de l'affaiblissement de la motricité, du ralentissement des battements cardiaques et des mouvements respiratoires, de l'albuminurie transitoire.

Garnier et Thaon ont obtenu la mort des lapins avec œdème pulmonaire et convulsions à la suite de l'emploi de 2 gr. d'hypophyse par kilogramme d'animal, et ils ont attiré l'attention sur la diminution progressive de la toxicité des produits au fur et à mesure de leur conservation, même à la glacière.

Salvioli et Carraro, Etienne et Parisot décrivirent une symptomatologie toxique à peu près comparable. Rénon et A. Delille ont repris dernièrement cette étude et ont constaté que des doses faibles déterminent toujours de la somnolence, de la parésie motrice, une diurèse abondante, de l'accélération du pouls et des mouvements respiratoires.

Rénon et Delille ont également montré que des injections d'extraits hypophysaires produisent des modifications de l'hypophyse et des glandes analogues. Ils ont constaté qu'en injectant à plusieurs reprises des extraits hypophysaires, on obtient une hyperactivité de la glande caractérisée par une augmentation des cellules éosinophiles et du colloïde. Si on injecte l'extrait du lobe antérieur seul, on obtient les mêmes résultats, mais beaucoup moins prononcés, tandis que l'injection du lobe postérieur équivaut à l'injection de la glande entière. La toxicité de ce dernier est également plus élevée.

Oliver et Schaefer ont constaté que l'injection de la substance hypophysaire provoque une augmentation de la

pression sanguine et un renforcement de la contraction cardiaque. Howell, puis Conti et Curti ont montré que cette action se montre uniquement avec le lobe postérieur.

D'après Garnier et Thaon, Livon, à la suite de la section bilatérale du vague, l'injection d'extrait hypophysaire ne provoquerait plus de ralentissement du pouls. Mais ces résultats sont en contradiction complète avec ceux qu'ont obtenus Howell, de Cyon, Silvestrini, Salvioli et Carraro, Herring et Clerghorn ; ces derniers ont observé un ralentissement des mouvements du cœur isolé de grenouille sous l'action d'un extrait hypophysaire.

Etienne et Parisot ont montré que des injections répétées d'extraits hypophysaires déterminent une hypertension durable mais ne provoquent pas d'artériosclérose, comme cela s'observe à la suite d'injections d'extrait de surrénales.

Les recherches de Schaefer et Vincent, celles de de Cyon ont permis de constater que l'hypophyse contient deux substances ayant des actions physiologiques différentes; toutes deux sont thermostables et peuvent dialyser.

L'une de ces substances, soluble dans l'eau et dans les solutions salines, insoluble dans l'alcool et l'éther, est hypertensive par contraction des capillaires. Cette action est accompagnée de ralentissement du pouls.

L'autre substance est soluble dans l'alcool et l'éther et est hypotensive et accélératrice des contractions cardiaques. Cette dernière présente, au point de vue des effets physiologiques, de grandes analogies avec la choline, mais en diffère en ce que son action n'est pas entravée par l'atropine.

Les recherches les plus récentes d'Hallion et Carrion, de Salvioli et Carraro, d'Hedbom montrent que le lobe postérieur de l'hypophyse détermine tout d'abord une baisse de pression légère et passagère, suivie bientôt d'une hypertension plus ou moins notable et durable ; on constate en même temps un ralentissement et un renforcement des systoles cardiaques. Cette action est moins intense et plus prolongée que celle de l'adrénaline.

De Cyon admettait que l'hypophyse agit comme régulateur de la pression sanguine. Les expériences d'Hallion et Carrion ont mis en évidence une action vasomotrice très nette sur la thyroïde et le rein, mais le mécanisme de l'action physiologique de l'hypophyse est encore fort discuté : elle peut exercer une action directe sur le cœur, elle agit certainement sur les

muscles à fibres lisses non seulement des vaisseaux, mais des autres organes qui en renferment; son action sur le système nerveux lui-même est discutée.

L'action musculaire de l'hypophyse se traduit cliniquement par un relèvement du tissu musculaire et une défatigue. L'action spécifique de l'hypophyse sur les muscles est moins intense que celle de l'adrénaline, mais elle est également plus durable. Elle peut être mise en évidence sur l'œil de la grenouille énucléé.

Magnus et A. Schaefer ont constaté expérimentalement le pouvoir diurétique des extraits d'hypophyse. Seuls les extraits aqueux sont diurétiques; le corps qui produit la diurèse est insoluble dans l'alcool et l'éther, il n'est pas modifié par la chaleur et paraît être distinct de celui qui détermine l'hypertension. Ces faits ont été confirmés par Parisot, Etienne, Rénon et A. Delille, qui considèrent l'hypophyse comme un puissant diurétique.

D'après E. Weil, le lobe postérieur de l'hypophyse déterminerait une augmentation de la coagulation du sang ; le lobe antérieur, au contraire, la diminuerait. Ils seraient donc antagonistes et, chez les hémophiles, il faudrait employer le lobe postérieur.

L'action de l'hypophyse sur la nutrition est encore fort discutée et les résultats expérimentaux et cliniques sont contradictoires.

Pour Thomson et Johnston, elle stimulerait le métabolisme et on constaterait, sous son influence, l'augmentation de l'azote total, de l'urée, des phosphates, en même temps qu'une accentuation de la diurèse.

D'après Oswald, il n'y aurait pas de modification de l'élimination de l'azote et du phosphore.

John Malcom conclut de ses expériences à une légère rétention d'azote.

Les deux parties de la glande ne posséderaient pas la même activité sur l'excrétion de l'azote, du phosphore, du calcium, ce qui tendrait à expliquer ces divergences.

De même, l'action de l'hypophyse sur la croissance n'a pu encore être élucidée expérimentalement; on n'a pu obtenir de déformations acromégaliques ni par ablation de la glande, ni par administration de ses extraits.

Cerlotti, à la suite d'ingestion d'extraits hypophysaires à des animaux, a constaté un retard dans l'accroissement du poids et dans le développement du squelette ; la longueur des

os serait plus faible, mais les épiphyses seraient supérieures à la normale.

D'après Guerrini, les injections sous-cutanées ou intra-veineuses d'extraits d'hypophyse détermineraient une stimulation de la glande et un accroissement de sa sécrétion. Rénon et A. Delille auraient vu, à la suite d'injection de doses massives, se produire des hémorragies profuses de cette glande.

On a recherché s'il existait un rapport quelconque entre l'hypophyse et les autres glandes à sécrétion interne.

Caselli aurait constaté l'hypertrophie de la thyroïde à la suite de l'extirpation de l'hypophyse. En clinique, on a constaté aussi, paraît-il, de l'atrophie génitale après suppression de la fonction hypophysaire.

Hallion et Alquier ont signalé l'atrophie de la thyroïde et l'hypertrophie des surrénales après l'administration prolongée de substance hypophysaire.

Toute une série de recherches de Gley, Rogowitz, Viola, ont montré que l'extirpation de la thyroïde est suivie de l'hypertrophie de l'hypophyse.

Cependant Schwarz n'a observé ce résultat que deux fois sur dix-sept cas. Alquier a remarqué qu'à la suite de la suppression de la fonction thyroïdienne, il y avait dans l'hypophyse surproduction de colloïde.

Lucien et Parisot ont constaté, dans une série d'expériences comparatives sur le poids de l'hypophyse de lapins thyroïdectomisés et de lapins normaux, une différence en faveur des hypophyses des animaux ayant subi la thyroïdectomie.

Cimoroni a montré que l'extirpation des parathyroïdes seules est sans action sur le poids de l'hypophyse.

Niepce a constaté que chez les crétins il existe fréquemment une hypertrophie de l'hypophyse. Dolega, Virchow, Ponfick, ont confirmé cette constatation.

Comte, Hertoghe ont signalé aussi une augmentation de l'hypophyse dans le myœdème et le crétinisme, mais il faut ajouter que certains auteurs, tels que Schonemann et de Coulon, ont observé, au contraire, dans ces conditions, une diminution de l'hypophyse.

Alquier n'a observé que des signes très légers d'une hyperplasie fonctionnelle de l'hypophyse à la suite de l'extirpation des surrénales chez le chien, tandis qu'au contraire Marenghi a vu dans ce cas une hypertrophie notable chez le cobaye, le lapin et le chat.

Boinet n'a constaté l'hypertrophie de l'hypophyse, à la suite de l'extirpation des surrénales, que d'une façon tout à fait exceptionnelle. Alquier a indiqué que les modifications de l'hypophyse, consécutives à l'extirpation surrénale, sont tout à fait différentes de celles qu'on observe à la suite de la thyroïdectomie.

Rénon et Delille ont observé, à la suite d'injections intra-péritonéales répétées d'hypophyse, de l'hyperfonction et de l'hyperplasie des surrénales.

Fichera a constaté une hypertrophie de l'hypophyse à la suite de la castration. Ce fait a été confirmé par Cimoroni, Taudler et Gross. L'hypertrophie, dans ce cas, tient surtout à l'hyperplasie considérable des cellules chromophiles.

Comte, Guerrini, Launois, Thaon, Cagnetto, Erdheim et Stumme, ont signalé l'hypertrophie de l'hypophyse pendant la grossesse. Launois considère cette modification comme une hyperfonction gravidique.

On voit, en résumé, par tout ce que nous venons d'indiquer, qu'il est impossible, à l'heure actuelle, de formuler une théorie synthétique sur la fonction de l'hypophyse.

Pathologie. — La pathologie de l'hypophyse est excessivement intéressante. Ce qu'il y a de frappant d'une manière générale, c'est le défaut de parallélisme qui existe entre nos connaissances physiologiques et les résultats de nos expériences pathologiques. Très fréquemment, on a constaté, ainsi que l'a fait, en particulier, Thaon dans un très grand nombre d'affections, que l'hypophyse présente des altérations microscopiques. Mais il existe, à côté de ces lésions banales, certains états pathologiques et certains syndromes dans lesquels on rencontre d'une façon tellement constante des modifications de l'hypophyse, qu'il est impossible de ne pas trouver entre ces deux ordres de faits des relations de cause à effet ; ceci s'applique en particulier à l'*acromégalie*.

On est d'accord, en général, pour admettre qu'il n'existe pas de cas d'acromégalie sans modifications de l'hypophyse.

On a parlé aussi d'une *obésité hypophysaire* qu'on observerait chez les enfants et qui, cliniquement, est caractérisée par de l'obésité accompagnée d'atrophie génitale et des symptômes d'une tumeur de l'hypophyse.

Salmon a soutenu qu'il existe des rapports entre l'hypophyse et le sommeil. Gemelli a examiné l'hypophyse d'animaux

hibernants : il a constaté que pendant l'hibernation il y a moins de cellules cyanophiles que lorsque les animaux se réveillent, et que, de plus, les cellules présentent de nombreuses figures karyokinétiques. Soca a observé de la somnolence dans les tumeurs de l'hypophyse.

Schmiergeld, Mairet et Bosc, Claude, considèrent qu'il existe un rapport entre l'hypophyse et l'épilepsie.

Plavec considère la migraine comme la conséquence d'une congestion vaso-motrice hypophysaire, et Salmon a mis sur le compte de l'atrophie de l'hypophyse la maladie de Basedow.

Syndromes. — On ne connaît surtout parmi les syndromes hypophysaires que ceux qui sont dus à l'insuffisance glandulaire. Celle-ci se signale par :

Acromégalie. — C'est à Pierre Marie que revient le mérite d'avoir découvert le rapport qui existe entre l'acromégalie et les lésions de l'hypophyse.

Cette affection est caractérisée par une hypertrophie des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques. Les malades ont de gros pieds, de grosses mains, une grosse tête, de la cyphose dorsale, un sternum saillant.

On a trouvé, dans 10 à 12 °/₀ des cas, de la glycosurie, et Borchardt l'aurait même observée chez 40 °/₀ des acromégaliques. Klebs a constaté la persistance du thymus dans plusieurs cas d'acromégalie : il a considéré cette persistance comme la cause de l'affection.

Il est très rare de rencontrer dans les cas d'acromégalie une thyroïde saine.

On trouve fréquemment, en dehors de la tumeur hypophysaire, des altérations des organes génitaux. Presque tous les auteurs ont constaté une disparition des caractères sexuels. Il n'y a d'exception à cette règle générale que pour les cas observés par Achard et Loeper, Letthauer et Guinon.

Le poids des malades, ainsi que l'a constaté Pierre Marie, peut augmenter de 64 à 113 kgs, presque doubler, par conséquent.

La plupart du temps, la tumeur hypophysaire occupe le lobe antérieur.

Généralement, l'affection débute par les mains. L'hypertrophie porte sur tous les tissus, depuis la peau jusqu'au squelette. La céphalalgie est un symptôme presque constant et un symptôme initial. Elle siège surtout à l'occiput et à la nuque.

Chez les femmes, l'aménorrhée est brusque et précoce.

On a signalé comme phénomènes accessoires l'atrophie du corps thyroïde, des organes génitaux internes, l'artério-sclérose, l'hypertrophie du cœur, les varices, la polyurie.

Il existe une forme douloureuse, accompagnée de tristesse, d'irritabilité, mais l'intelligence est conservée dans son intégrité jusqu'à la dernière période.

En dehors de l'acromégalie, on a signalé d'autres syndromes hypophysaires, tels que la glycosurie (Loeb).

L'obésité s'observe, dans certains cas, à l'état isolé ou comme syndrome dominant. On a donc parlé d'une obésité hypophysaire, ou plutôt d'une adiposité hypophysaire. L'adiposité peut exister indépendamment de l'acromégalie.

D'après Rénon et Delille, l'insuffisance hypophysaire se traduirait surtout par l'abaissement de la pression artérielle, par l'asthénie et une série de petits signes qui seraient : l'insomnie, le manque d'appétit, des sueurs fréquentes, des sensations pénibles de chaleur, etc.

Indications thérapeutiques. — L'extrait d'hypophyse a été surtout employé dans le traitement de certaines dystrophies et dans les affections cardiaques, spécialement dans celles qui s'accompagnent d'hypertension.

Dans ces derniers mois, on a essayé d'utiliser ses propriétés excito-musculaires dans les cas d'inertie utérine pour faciliter l'accouchement, mais la question paraît être encore dans la période d étude en ce qui concerne cette dernière application. Les résultats obtenus par les différents auteurs sont cependant fort encourageants.

Chez l'homme sain, l'extrait total d'hypophyse ou celui du lobe postérieur employé aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 40 d'extrait sec, détermine une élévation de 2 à 4 cm. de la pression sanguine, du ralentissement du pouls, une augmentation de la diurèse, une exagération de l'appétit et généralement une augmentation des échanges nutritifs.

Le plus souvent, au bout de 4 à 5 jours, il se produit une certaine accoutumance, et on doit augmenter progressivement les doses pour pouvoir maintenir l'action hypertensive et diurétique.

Pratiquement, l'hypophyse n'est pas toxique et, avec cette médication, on n'observe ni troubles circulatoires, ni malaise général.

Etant donnée la pathogénie de l'acromégalie, l'opothérapie hypophysaire a été utilisée par un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels BARD, BRAMWELL, P. MARIE et MARINESCO. Ces résultats ont été, d'ordinaire, fort peu satisfaisants, cependant, ce dernier, dans un cas, vit disparaître la céphalée, s'amoindrir les douleurs articulaires, mais il n'y eut pas de diminution de volume des extrémités. DE CYON a également publié un cas où l'amélioration fut nette.

Par contre, RÉNON et A. DELILLE ont constaté un accroissement des troubles à la suite de cette médication avec aggravation des symptômes subjectifs et poussée ostéogénique au niveau des doigts et du maxillaire. DELILLE admet dans l'acromégalie deux périodes, l'une d'hyperhypophysie, dans laquelle la médication est contre-indiquée, l'autre d'hypohypophysie avec cachexie, dans laquelle elle peut rendre des services.

LÉOPOLD-LÉVY et H. DE ROTHSCHILD ont obtenu de bons résultats de l'emploi de l'hypophyse dans des cas de *gigantisme*, de troubles de croissance, d'*obésité précoce*. RÉNON et A. DELILLE n'ont obtenu aucune amélioration dans la maladie de Dercum.

PARHON et URECHIA, s'appuyant sur la similitude du syndrome d'insuffisance pituitaire et de la *maladie de Parkinson*, ont essayé l'emploi de l'opothérapie hypophysaire dans cette affection et ont obtenu un ralentissement du pouls, la diminution du tremblement, la disparition de la soif, mais la rigidité ne fut pas modifiée.

Chez les *neurasthéniques*, l'hypophyse a donné à A. DELILLE des résultats remarquables avec des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'extrait. L'asthénie fut améliorée ; de même que le sommeil, l'appétit revint, le pouls se ralentit et devint également plus stable, en même temps que la tension sanguine s'élevait.

SOLLIER et CHARTIER ont constaté une légère amélioration à la suite de son emploi dans les *troubles mentaux*; par contre, dans l'*épilepsie*, MAIRET et BOSC ont signalé une exagération de l'agitation sans modification des crises.

Dans l'*hyperthyroïdie* et le *basedowisme*, l'opothérapie hypophysaire, seule ou associée à l'opothérapie thyroïdienne, a fait cesser la tachycardie et provoqué souvent des améliorations sensibles. RÉNON et DELILLE, J. PARISOT ont publié un certain nombre d'observations, qui montrent que l'effet obtenu est purement temporaire, et qu'il est nécessaire de continuer la médication pour qu'il se maintienne.

Dans les *cardiopathies*, l'opothérapie hypophysaire peut par-

fois donner d'excellents résultats, mais, comme l'a vu PARISOT, elle n'a pas d'action sur les cardiopathies mal compensées, qui sont justiciables surtout de la digitale.

Au contraire, dans les affections chroniques du myocarde, avec pouls irrégulier et inégal, tension basse, diurèse ralentie, on obtient la régularisation et l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques, une élévation de la pression très nette et un accroissement de la diurèse avec amélioration générale de l'individu. A. TRERОTOLI, PARISOT, SATRE ont publié un certain nombre d'observations favorables.

Dans les affections aortiques, l'opothérapie hypophysaire est contre-indiquée, comme l'ont montré RÉNON et DELILLE. Il faut la réserver aux affections mitrales, aux myocardites chroniques et à l'hypotension déterminée par les maladies infectieuses (fièvre typhoïde, pneumonie, grippe, tuberculose), lorsque le myocarde paraît fléchir. TREROTOLI et SILVESTRINI considèrent l'extrait hypophysaire comme un cardio-cinétique des plus puissants.

Préparations. Doses. — Le plus souvent, les glandes utilisées en thérapeutique proviennent du bœuf ou du veau. L'hypophyse fraîche de bœuf pèse en moyenne 2 gr. 50 à 3 gr. On utilise très rarement les glandes à l'état frais; elles se conservent mal, et il faut les dessécher rapidement dans le vide à basse température. On obtient ainsi une poudre de glande totale, qui correspond environ à cinq fois son poids d'organe frais.

On prépare de même la poudre du lobe postérieur isolé, qui est plus actif.

Ces préparations sont utilisées à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 par jour, sous forme de comprimés ou de pilules encapsulées, dosées à 5 ctgr.

On a recommandé également les préparations liquides d'hypophyse, en particulier, les extraits glycérinés, alcooliques, éthérés, ces derniers permettant de dissocier l'action de la glande. Ils sont peu utilisés et seules les préparations glycérinées sont encore prescrites.

Sous le nom d'*Exo-hypophysine*, il est préparé un suc glycériné d'hypophyse dont LXXV gouttes représentent une glande fraîche et qui s'emploie à la dose de XXX à LXXX gouttes par jour.

CHAPITRE XIII

OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

Les capsules surrénales ont été découvertes par Bartholomeo Eustachi, en 1554. Bartholin les décrivit ensuite sous le nom de *capsules atrabilaires*, et affirmait que c'étaient des glandes destinées à fabriquer de la bile noire. Duvernoy les considérait comme des ganglions nerveux.

Addison découvrit, en 1855, la maladie bronzée. Quelques mois après, Brown-Séquard communiquait les résultats des expériences de destruction des surrénales chez différents vertébrés, et signalait que ces animaux ne survivaient guère plus de trente-sept heures à cette extirpation. Il concluait que les surrénales possèdent des propriétés vitales capitales.

Les recherches physiologiques de Livon, d'Abelous, de Langlois sur l'extrait des capsules surrénales avaient attiré l'attention sur ses propriétés hypertensives et vasoconstrictives. La découverte de l'adrénaline par Takamine, puis sa synthèse ultérieure, en facilitèrent l'emploi thérapeutique.

Josué, Vaquez ont, enfin, montré le rôle joué par l'hyperfonctionnement des capsules surrénales dans la pathogénie de l'artério-sclérose, et les récentes recherches relatives à la synergie de ces glandes et des autres glandes à sécrétion interne ont mis en lumière leur importance capitale dans les échanges nutritifs.

Les capsules surrénales sont des organes pairs, sensiblement symétriques, situés au-dessus des reins, mais n'ayant avec eux aucune dépendance directe. On les considère actuellement comme des glandes intimement liées au système nerveux sympathique.

Les capsules surrénales sont composées d'une couche corticale et d'une couche médullaire : c'est cette dernière qui contient les cellules chromaffines (se colorant en brun par l'acide chromique ou le bichromate de potasse; en vert, comme l'a montré VULPIAN, par le perchlorure de fer).

Ce sont ces cellules chromaffines qui contiennentla substance hypertensive spécifique découverte par TAKAMINE.

Les surrénales feraient partie, depuis les travaux de KOHN, de tout un système de formations glandulaires en rapport étroit avec le système nerveux sympathique, dont elles dérivent probablement.

Ces glandes sont désignées aussi sous le nom de *paraganglions*, *organes chromaffines*, et sont : la glande tympanique, la glande carotidienne, l'organe de Zuckerkandl, la glande coccygienne, et enfin la substance médullaire des surrénales qui en constitue le représentant le plus important.

La *substance corticale* est une formation tout à fait différente. Chez l'homme, elle entoure la substance médullaire, mais chez certains animaux (sélaciens, reptiles, etc.) elle en est complètement séparée.

Cette substance est ferme, striée, jaunâtre; elle est constituée par une succession de zones étagées; la plus externe est dénommée *zone génératrice*, en raison de la présence de petites cellules très colorables, présentant souvent des formes mitosiques; la couche moyenne, *zone spongieuse*, est caractérisée par la présence de nombreuses granulations de lécithine et renferme une grande proportion d'éléments en pleine activité sécrétoire. Au-dessous, on trouve des cellules cubiques disposées en cordons radiaires, *zone fasciculée* ou en réseau, *zone réticulée*, qui présentent un cytoplasme grenu et chargé de granulations pigmentaires.

La *substance médullaire* centrale est molle, d'un brun foncé, s'altérant et se liquéfiant avec la plus grande facilité. Elle est constituée par de grosses cellules épithéliales groupées en cordons autour de vaisseaux sanguins, bourrées de granules d'adrénaline et en présentant les réactions. A côté d'elles se trouvent des cellules nerveuses vraies, que l'on considère comme des cellules du sympathique, qui sont irrégulières, petites et réunies en petits nodules.

La surrénale constitue donc une glande complexe résultant de l'association de la glande corticale et du paraganglion.

Constitution chimique de l'adrénaline. — En dehors de l'adrénaline, nous connaissons peu de chose sur la constitution chimique de la surrénale. Elle renferme cependant un certain nombre de lipoïdes extraits par Roger, qui possèdent des propriétés hypotensives sur l'appareil circulatoire, mais ils n'ont point été étudiés complètement et ont été obtenus souillés de graisse et de lécithine.

L'*adrénaline*, appelée aussi *suprarénine*, *épinéphrine*, a été obtenue pour la première fois par Takamine en 1911, sous forme cristalline. Aldrich l'a obtenue presque en même temps aussi sous forme de très beaux cristaux.

La méthode employée par ces deux auteurs est dans ses grandes lignes la suivante:

On prépare des extraits concentrés de capsules surrénales; on les débarrasse par l'alcool, ou par l'acétate de plomb, de presque toutes les substances inactives.

Le liquide filtré contient la presque totalité de la substance hypertensive, qui est précipitée au moyen de l'ammoniaque concentrée sous forme de petites concrétions micro-cristallines.

La préparation ainsi obtenue peut être purifiée en la dissolvant à plusieurs reprises dans des acides et en la précipitant par de l'ammoniaque. Le produit purifié se présente sous forme d'aiguilles prismatiques ou de tablettes rhomboïdes.

Abel a préparé le produit désigné sous le nom d'épinéphrine en pratiquant l'extraction avec une solution alcoolique d'acide trichloracétique. L'extrait est concentré sous faible pression et précipité ensuite par l'ammoniaque.

Von Furth pratique des extractions de capsules surrénales hachées avec de l'eau acidulée, mais en ajoutant de la limaille de zinc pour empêcher l'oxydation très facile de la substance active.

Certains préfèrent la méthode suivante :

Les glandes surrénales préparées suivant la méthode opothérapique habituelle, sont mises à macérer à l'abri de l'air dans une certaine quantité d'eau distillée, et à une température qui n'excède pas 40°. Après quelque temps de digestion, on sépare le liquide par expression, et on concentre, toujours à l'abri de l'air, jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend le résidu par l'alcool à 95°, on filtre et on concentre à nouveau dans le vide, jusqu'à consistance voulue. On traite alors par le chlorhydrate

d'ammoniaque, et l'ammoniaque sans excès, et l'adrénaline impure se précipite. On la purifie par dissolution et précipitation successives au moyen de l'acide chlorhydrique et de l'ammoniaque.

Les recherches de Stolz, d'Aldrich, de Paul et de G. Bertrand ont permis d'établir définitivement sa formule et sa constitution. C'ést la dioxyphényl - éthanol - méthylamine $C^9H^{13}AzO^3$. Cette constitution permet de se rendre compte de toutes les réactions signalées et de son pouvoir rotatoire lié au carbone asymétrique supportant la fonction alcool secondaire.

Friedmann a réalisé dans ces derniers temps la synthèse de l'adrénaline et confirmé cette constitution.

Il traite la pyrocatéchine par l'acide monochloracétique, puis soumet ce produit à l'action de la méthylamine; l'acétone obtenue est réduite alors par l'amalgame d'aluminium, et on a l'adrénaline.

Abderhalden et Muller ont étudié les diverses adrénalines obtenues de synthèse : la racémique, la gauche et la droite. Elles ne sont pas toutes égales comme action. La variété lévogyre s'est montrée environ quinze fois plus active que la dextrogyre sur la pression sanguine. Son pouvoir toxique est également beaucoup plus marqué. Seule, elle produit la glycosurie ; l'adrénaline gauche synthétique semble absolument identique à l'adrénaline fabriquée par l'organisme.

Il y a antagonisme entre les adrénalines droite et gauche; Abderhalden et Slavu ont pu immuniser par injections progressives et croissantes d'adrénaline droite contre l'action toxique de fortes doses d'adrénaline gauche.

Propriétés. — L'adrénaline est difficilement soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, très facilement soluble dans les solutions acides étendues en formant des sels ; elle présente une réaction légèrement alcaline vis-à-vis du papier de tournesol. Elle est difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme, l'alcool amylique, le sulfure de carbone, l'éther, l'acétone et l'éther de pétrole.

L'adrénaline, par suite de son noyau phénolique, est facilement soluble dans la potasse et la soude, mais elle ne l'est pas dans les carbonates alcalins, ni dans l'ammoniaque.

Elle n'est pas précipitée par l'iodure double de potassium et de mercure, par l'acide picrique, le tanin, les acides phosphomolybdique et phosphotungstique, ni par le chlorure de mercure.

Elle réduit la liqueur de Fehling et la solution ammoniacale d'argent.

La solution aqueuse prend à l'air une couleur rouge qui est plus tard brune. Lorsqu'on ajoute du perchlorure de fer, on obtient une couleur verte caractérisée, celle que Vulpian a trouvée sur la substance corticale des capsules surrénales.

L'iode, l'acide azotique, le bi-chromate de potasse, le cyanure de potassium et le chlorure d'or donnent avec elle une coloration rouge.

Rôle biologique de l'adrénaline. — L'adrénaline se trouve en proportions variables dans les capsules surrénales suivant l'état physiologique ou pathologique des individus. Batteli, en utilisant le dosage colorimétrique au moyen de la réaction de Vulpian, a constaté que, chez l'homme, la quantité est proportionnellement égale à celle trouvée chez les animaux.

Elle est moins abondante à l'état sain que chez les malades atteints d'infections diverses et de cachexie ; elle peut disparaître chez les addisoniens.

L'adrénaline diminue par le travail forcé ; elle se reconstitue par le repos.

Certaines expériences de Soulié et Touyan, d'Abelous, tendent à démontrer que les capsules surrénales produisent l'adrénaline aux dépens de produits d'autolyse.

Les expériences de Camus et Langlois, de Carnot et Josserand ont montré que l'adrénaline se détruit aisément par oxydation au contact de certains tissus. Elle est complètement neutralisée par le foie (Langlois). L'injection d'adrénaline dans une veine périphérique n'augmente pas la tension sanguine ; il y a soit destruction (Carnot), soit simple fixation sur le tissu musculaire (Pehu), et cette disparition se produit avec d'autant plus d'intensité que l'animal est plus fatigué. Mélangée au sang, l'adrénaline n'est pas altérée et Weiss et Hervis ont vu que le sang d'un animal ayant reçu de l'adrénaline dont l'action physiologique s'est épuisée, injecté à un autre animal, est susceptible de fournir à nouveau, chez ce dernier, une vaso-constriction plus ou moins énergique suivant la dose employée. En conséquence, l'action de l'adrénaline cesserait alors qu'elle est présente et active, ou, pour mieux dire, les muscles impressionnés primitivement ne réagiraient pas vis-à-vis de ce médicament.

Action physiologique de l'adrénaline et des surrénales. — L'action pharmacodynamique de la sécrétion des glandes surrénales est démontrée par les troubles qui résultent de leur suppression totale ou partielle et de l'action propre de leurs extraits.

Résultats de l'ablation de capsules surrénales. — Malgré quelques auteurs qui, au début, après les communications de Brown-Séquard, affirmaient que des animaux pouvaient survivre un certain temps à l'extirpation des surrénales, on admet généralement aujourd'hui que l'extirpation totale est régulièrement suivie de mort. Ce qui varie, c'est la durée de la survie.

Tizzoni, Nothnagel, Boinet, Dominici, Langlois, Thiroloix, Pal, etc., sont tous d'accord à ce sujet : les surrénales sont indispensables à l'existence.

L'extirpation totale bilatérale tue toujours les animaux. Cependant, Supino, Holtgren et Andersson ont montré qu'on peut conserver un chat pendant longtemps, si on pratique d'abord l'ablation d'uue surrénale, et si on attend assez longtemps après la guérison, avant de procéder à l'extirpation de l'autre.

L'extirpation totale des capsules est immédiatement suivie d'un abaissement considérable de la pression sanguine, puis, au bout de quelque temps, de prostration générale; on voit quelquefois se produire de la polyurie sans augmentation de la toxicité urinaire. Comme dans l'extirpation de la thyroïde, on constate un manque absolu d'appétit, un abaissement considérable de la température dans les vingt-quatre à quarante-huit heures qui précèdent la mort (Langlois, Strehl et Weiss), une faiblesse considérable du train postérieur et des muscles respiratoires; la respiration finit par devenir très lente, les mouvements cardiaques irréguliers et la mort survient dans le refroidissement et le collapsus, sans convulsions.

La pression du sang, qui baisse fortement après l'extirpation bilatérale des capsules, peut remonter et même être maintenue normale pendant des heures entières par l'introduction, dans le système veineux de l'animal en expérience, d'une petite dose d'adrénaline, mais l'animal finit tout de même par succomber, ce qui prouve que, à côté de la fonction hypertensive, la substance chromaffine normale possède probablement d'autres fonctions importantes (peut-être antitoxiques).

Abelous et Langlois ont montré que l'injection du sang d'une grenouille décapsulée à une autre grenouille décapsulée augmente considérablement la prostration et hâte la mort. Ils ont observé les mêmes phénomènes sur les vertébrés à sang chaud, et ont obtenu la même aggravation en injectant à des animaux décapsulés des extraits de muscles d'animaux décapsulés. Ces auteurs déduisent de ces expériences que les surrénales ont pour mission de détruire ou de neutraliser des produits toxiques résultant de l'activité musculaire, dont la présence dans l'organisme provoquerait les phénomènes de la fatigue. Albanese a signalé, en concordance avec cette opinion, la rapidité de la fatigue survenant chez les animaux décapsulés.

En ce qui concerne la greffe surrénale, nous n'avons pas de données certaines; Abelous, ainsi que Gourfein, auraient pu la réussir chez la grenouille; mais personne n'a pu l'obtenir chez les mammifères.

La transplantation échoua entre les mains de Langlois, Hultgren, Andersson, Poll, Strehl et O. Weiss.

D'après Langlois, il suffit de laisser 1/11 du poids total des capsules surrénales pour éviter la mort de l'animal. Cette survie est due uniquement à la présence de la substance médullaire.

Toxicité des extraits surrénaux et de l'adrénaline. — Les premiers essais relatifs à l'action des extraits surrénaux datent des expériences de Brown-Séquard pour obtenir la survie des animaux décapsulés. Ultérieurement, Foa et Pellacani, Abelous, Langlois, Oliver et Schæfer, Cybulski reprirent ces essais et étudièrent la toxicité et l'activité des extraits divers obtenus par macérations aqueuses, alcooliques, glycérinées, de capsules surrénales.

Les résultats furent très variables, étant donnée la teneur inégale de ces divers produits en adrénaline, et ils ne présentent, maintenant qu'on a isolé et étudié cette substance, qu'un intérêt historique.

On avait reconnu que la toxicité de ces extraits était considérable et que leur injection par voie veineuse, surtout, provoquait rapidement la mort après une phase de dyspnée, de convulsions, de dilatation pupillaire, de paralysie respiratoire. Dans les intoxications à longue échéance, on a vu survenir de la prostration, des hémorragies, puis finalement de la paralysie généralisée.

En ce qui concerne l'adrénaline, Claude et Bouchard ont fixé

sa toxicité; par voie intraveineuse, elle détermine la mort rapide avec œdème aigu du poumon, à la dose de 0 milligr. 1 à 0 milligr. 2 par kg. d'animal.

Battelli a montré que, chez le lapin, par voie d'injection intraveineuse par la fémorale, il suffit d'une dose de 0 milligr. 4 par kg., et par la jugulaire de 0 milligr. 8. Par voie sous-cutanée, une dose de 0 gr. 01 par kg. est toujours mortelle, 0 gr. 004 rarement; 0 gr. 002 déterminent des accidents graves, mais non la mort.

Carnot et Josserand, chez le chien, ont trouvé que la toxicité variait, suivant l'animal, de 0 milligr. 5 à 0 milligr. 02 par kg. Pour Lépine, une dose de 0 milligr. 1 par kg. est parfaitement capable de tuer un chien normal.

La mort se produit le plus souvent par *œdème aigu du poumon*, en moins d'un quart d'heure, avec tous les symptômes de cette affection.

Quelquefois, surtout avec des doses fortes (Battelli), elle est due à l'arrêt primitif du cœur avec *trémulations fibrillaires* qui s'observent à la fin de l'hypertension, au moment où la pression va baisser.

Chez l'homme, on a souvent noté, après injection d'adrénaline, de petits accidents passagers caractérisés par de la pâleur exagérée de la face, des palpitations, des syncopes, des convulsions; il existe des cas de mort survenus à la suite d'injection d'adrénaline, tels le cas de Boinet survenu chez un addisonien trente-six heures après injection de un tiers de milligramme d'adrénaline. Josué recommande de ne jamais dépasser 1/2 milligr. par dose, 1 milligr. par vingt-quatre heures. Il ne paraît pas y avoir d'accoutumance sous l'influence des injections répétées (Gouget).

Action cardio-vasculaire. — Les extraits surrénaux et l'adrénaline manifestent leur action sur l'appareil cardio-vasculaire par une action hypertensive très remarquable, qui est due à la fois à l'action vaso-constrictive déterminée sur le système vasculaire périphérique et à l'action exercée sur le cœur lui-même.

Cette *action sur la pression sanguine* fut découverte par Olivier et Schæfer, puis étudiée par un grand nombre d'auteurs.

Lorsqu'on injecte à un chien de l'adrénaline, on voit, quelques secondes après la fin de l'injection, la pression sanguine monter brusquement, jusqu'à un maximum atteint environ au bout de

quarante-cinq secondes. L'écart de pression atteint 10 à 15 cm de mercure et se maintient pendant environ une demi-minute. A ce moment, la pression baisse, et peut tomber pendant quelques minutes au-dessous de la normale, si la dose a été un peu forte. Si l'on pratique au bout de dix à quinze minutes une nouvelle injection d'une même dose d'adrénaline, on observe une élévation de la tension moins forte, mais un peu plus prolongée. Après plusieurs injections successives l'animal arrive à cesser de réagir.

Si l'injection est répétée pendant l'élévation de la pression, on obtient des effets additionnels, mais l'hypotension qui suit est également plus considérable. Pendant cette période d'hypotension, Battelli a pu déceler la présence de l'adrénaline dans le sang; elle est déterminée par la vaso-dilatation paralytique des muscles des vaisseaux trop violemment excités.

D'après Battelli, une dose de 0 gr. 000.000.125 d'adrénaline, en injection intra-veineuse, ne modifie pas la tension sanguine, mais une dose double fait augmenter la tension sanguine d'environ 1 cm. de mercure pendant une dizaine de secondes. Une dose de 0 gr. 000.002 produit déjà une élévation de 5 à 6 cm., qui dure plus d'une demi-minute.

La voie d'injection influence considérablement l'hypertension, et il faut se souvenir que par l'injection intraveineuse une partie de l'adrénaline est arrêtée dans la traversée du réseau capillaire périphérique. Lorsqu'en particulier, on fait l'injection dans le bout périphérique d'une artère mésentérique, l'adrénaline doit traverser successivement le réseau intestinal et le réseau hépatique, et dans ces conditions des doses de 0 milligr. 25 et même de 1 milligr. restent sans effet.

Il en est de même de l'injection directe dans le parenchyme hépatique, pulmonaire ou intestinal (Carnot et Josserand).

Cybulski a montré que le sang de la veine capsulaire détermine une augmentation nette de la pression.

Tous les auteurs qui se sont occupés de l'action de l'adrénaline sur le *cœur* ont constaté une augmentation de l'énergie cardiaque avec ralentissement des battements pendant la période d'exagération de la tension sanguine. Mathieu a montré que cette action modératrice et toni-cardiaque est due à une excitation des centres bulbaires et à une excitation périphérique momentanée du système modérateur du cœur.

L'adrénaline agit de la même façon sur le cœur isolé (Panella, Gatin-Gruzewska). L'action de ce médicament sur

le pneumogastrique, comme l'ont montré Bild et Reiner, n'est pas suffisante pour expliquer ces phénomènes, puisqu'ils se produisent sur le cœur privé de ses connexions nerveuses et il faut admettre une action directe sur le muscle cardiaque, ou, comme le veut Gottlieb, sur les ganglions intracardiaques.

L'*action vasoconstrictive* déterminée par l'adrénaline constitue l'une de ses principales propriétés thérapeutiques. Elle a été mise en évidence par Olivier et Schæfer par de nombreux tracés pléthysmographiques sur les différents organes.

Par injection sous-cutanée, la vasoconstriction déterminée par l'adrénaline est facilement mise en évidence sur l'oreille du lapin à l'oreille blanche et on constate un abaissement de la température locale.

Cette vasoconstriction dure, en général, un quart d'heure, puis, peu à peu, les vaisseaux reprennent leur tension normale et, assez souvent même, une vasodilatation paralytique fait suite à la vasoconstriction.

L'action locale de l'adrénaline se produit rapidement et énergiquement sur toutes les muqueuses; elle est moins intense sur la peau parce que l'adrénaline s'absorbe et diffuse mal, en raison même de la vasoconstriction qu'elle détermine (Patta). Elle n'agit pas ou agit mal sur les organes profonds (foie, cerveau) (Carnot et Josserand).

On a beaucoup discuté sur le mécanisme d'action de l'adrénaline. Pour Gottlieb, elle est surtout le résultat d'une action sur les ganglions périphériques; au contraire, Cybulski et Szimonowicz, de Cyon, localisent cette action sur le centre vaso-moteur bulbo-médullaire. Josué, Meltzer, Lesage, ont montré que l'action de l'adrénaline se produisait en dehors de toute intervention des centres et que le spasme vasculaire était surtout d'origine périphérique.

L'action élective de l'adrénaline sur les vaisseaux n'est qu'un cas particulier de son action sur les *fibres musculaires lisses*.

Elle possède en effet une action excito-motrice qui a été mise en évidence par Meltzer et Auer. Elle se fait sentir nettement sur la musculature du tube digestif, de l'utérus. Cependant, l'estomac est beaucoup moins impressionné que les autres segments et la vessie serait, au contraire, paralysée, de même que les sphincters (Langley).

L'adrénaline possède également une action très intense sur la mécanique respiratoire. Sous son influence, le rythme respiratoire est interverti, il y a augmentation de la phase expi-

ratoire et diminution de la phase inspiratoire. Des doses fortes déterminent de la dyspnée et même de l'arrêt respiratoire. Souvent la mort arrive par œdème du poumon, avec inondation œdémateuse des voies pulmonaires.

Pendant la phase d'action vasoconstrictive et hypotensive, l'adrénaline suspend les sécrétions et en particulier la sécrétion urinaire (BARDIER et FRÆNKEL). Au contraire, pendant la phase de vasodilatation consécutive, il y a exagération des sécrétions et polyurie.

L'adrénaline paraît exercer un rôle important sur les phénomènes de nutrition, mais malheureusement cette question demande à être élucidée plus complètement, car nous ne connaissons que ses effets toxiques, qui se traduisent par de la *glycosurie.*

La glycosurie adrénalinique fut découverte par BLUM; elle est surtout marquée pendant plusieurs heures, puis décroît et disparaît.

DOYON, MOREL et KAREFF ont constaté que l'adrénaline diminue le glycogène du foie, GATIN-GRUZEWSKA celle des muscles.

ZUELZER et MELTZGER ont remarqué que chez le lapin, la glycosurie est d'autant plus abondante que l'animal possède plus de réserves hydrocarbonées, mais NOEL PATON a démontré que ce phénomène se produit également chez des animaux dépourvus de glycogène et que l'hyperglycémie est consécutive à une destruction exagérée de matières protéiques.

Les recherches de HERTER tendent à démontrer que cette glycosurie se produit par l'intermédiaire du pancréas, un simple badigeonnage de cet organe avec l'adrénaline suffisant à la provoquer.

Pour BLUM, au contraire, la glycosurie serait due à une action toxique sur le foie; DRUMONT et PATON ont, du reste, signalé des lésions analogues à celles de la cirrhose et la nécrose centrale du lobule dans l'intoxication chronique par l'adrénaline.

Les injections d'adrénaline chez des chiens dépancréatés ont donné des résultats contradictoires, cependant il semble bien qu'elles provoquent une exagération de la glycosurie (DOYON, MOREL et KAREFF); d'autre part, ZUELZER, par l'extirpation simultanée du pancréas et ligature des veines surrénales, n'a pas vu la glycosurie se produire, et FROUIN et ANDRÉ MAYER ont constaté une diminution du diabète pancréatique par ablation des surrénales. Il semble donc qu'il y ait un certain antagonisme entre les deux sécrétions.

D'autres substances sont également antagonistes de l'adrénaline; telles sont : la lymphe, la spermine (Wolownek), la choline (Gautrelet), et la question n'est point résolue, malgré tout l'intérêt qu'elle présente au point de vue de la pathologie humaine.

Enfin, il faut signaler que Meltzer a montré que des doses infinitésimales d'adrénaline déterminent la dilatation pupillaire de l'œil énucléé de la grenouille. Ehrmann a appliqué cette réaction physiologique à la recherche clinique de l'adrénaline dans les humeurs.

Syndromes surrénaux. — Il y a lieu de distinguer deux syndromes surrénaux, l'un constitué par l'insuffisance et l'autre par l'hyperactivité.

Insuffisance. — Elle s'observe surtout dans la maladie d'Addison. Sergent et Léon Bernard, Menetrier, etc., ont signalé d'autres syndromes plus aigus caractérisés par des douleurs abdominales et lombaires, de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée profuse, de l'abattement, de la prostration avec hyperthermie, de l'hypotension, de la petitesse du pouls et de la tendance au collapsus ou bien à l'agitation, avec délire et fièvre.

Arnaud a décrit un syndrome surrénalien non addisonien, à forme asthénique nerveuse ou apoplectique; Ebstein, une forme péritonéale.

Sergent, Netter, Louis Martin et Darré, Méry ont montré que certains accidents diphtéritiques graves sont liés à des troubles fonctionnels de la surrénale et sont améliorés par l'opothérapie correspondante.

Hyperactivité surrénale. — Elle serait pour quelques auteurs la cause de l'hypertension artérielle.

Vaquez, Aubertin, Clunet, etc., ont examiné systématiquement les surrénales d'individus atteints d'artério-sclérose ou de néphrite, et ils ont constaté fréquemment l'existence d'une augmentation de volume, et quelquefois des véritables adénomes des capsules. On a cependant signalé beaucoup de cas d'hypertension, sans altérations apparentes, ni changement de volume des surrénales.

Schur et Wieser ont constaté que le sang des artério-scléreux, pré-scléreux ou brightiques, mis en contact avec un

œil de grenouille fraîchement énucléé, provoquait une dilatation de la pupille.

Rappelons, enfin, les remarquables travaux de Josué, qui, après avoir indiqué le rôle pathogénique des surrénales dans l'artério-sclérose, a montré ensuite qu'on trouve fréquemment chez les athéromateux des lésions des capsules. Ses recherches ont été confirmées par Manicatide et Jeanu, Widal et Boidin, Parkes, Weber, Boenit.

Josué a signalé aussi la possibilité de mettre certains œdèmes aigus du poumon sur le compte d'une hyperactivité surrénalienne. Debove, Landouzy, Renaut, ont observé des œdèmes pulmonaires aigus survenant chez des aortiques chez lesquels rien ne pouvait faire supposer une lésion rénale. D'autres auteurs, tels que Brouardel, Dieulafoy, ont vu l'œdème pulmonaire apparaître chez des malades avec des lésions rénales et des aortes saines.

Josué conclut de ces faits que l'association des lésions aortiques et rénales constitue une excellente condition pour l'œdème pulmonaire, mais non pas une condition indispensable.

Indications thérapeutiques. — L'opothérapie surrénale et l'adrénaline ont été utilisées localement et à distance.

Localement, l'adrénaline a supplanté toutes les autres préparations. On s'en sert pour assurer l'hémostase en *oto-rhino-laryngologie*, soit seule, soit associée à la cocaïne ou à la novocaïne, dont elle augmente le pouvoir anesthésique par la vasoconstriction simultanée. Elle donne de fort bons résultats dans le traitement des lésions inflammatoires des muqueuses et, en particulier, dans le coryza aigu ou chronique, les amygdalites, les laryngites, où un simple badigeonnage assure une décongestion immédiate.

Dans l'attaque d'asthme des foins, elle supprime l'hydrorrhée nasale et diminue l'enflure des cornets.

En *ophtalmologie*, elle rend également les mêmes services et facilite les opérations ; cependant, lorsqu'il s'agit de l'iris, il faut l'employer avec prudence, car elle favorise les hémorragies secondaires cornéennes. Elle est contre-indiquée dans les maladies de la cornée (Terson).

En *odontologie*, elle est couramment utilisée associée aux anesthésiques locaux. Elle permet l'analgésie en diminuant la congestion des tissus enflammés.

En *urologie*, elle est surtout employée comme décongestif

local dans les rétrécissements de l'urètre (Legueu), dans l'hypertrophie de la prostate, la réduction du paraphymosis.

En *gynécologie*, les résultats dans les cas de métrorragies ne sont satisfaisants que lorsqu'elles sont liées à une lésion locale.

On a recommandé son usage pour exciter les contractions utérines.

Dans le traitement des *hémorroïdes* procidentes et saignantes, on a utilisé avec le plus grand succès l'adrénaline en solution ou en suppositoires.

En *dermatologie*, de Beurmann a préconisé l'emploi de badigeonnages d'adrénaline pour provoquer l'ischémie des tissus soumis à l'action des rayons ultra-violets, le sang empêchant leur pénétration en profondeur.

Dans un grand nombre de cas, l'action vasoconstrictive de l'adrénaline s'accompagne d'une diminution de la douleur, permet la modification des tissus morbides et hâte les processus de cicatrisation.

En aucun cas elle ne doit être utilisée en solutions plus concentrées que 1 °/₀₀, et il faut toujours se souvenir qu'une vasoconstriction intense est toujours suivie d'une vasodilatation paralytique, d'autant plus durable que la vasoconstriction avait été plus prononcée.

On a utilisé l'opothérapie surrénale en employant soit l'adrénaline, soit la poudre de surrénales dans un certain nombre d'affections relevant d'une insuffisance surrénale, dans des états hémorragiques, dans certaines affections cardiaques, le collapsus, l'adynamie consécutive aux infections et dans certains troubles de nutrition, en particulier dans l'ostéomalacie. Cette médication a donné un certain nombre de résultats fort encourageants, mais il ne faut pas se dissimuler qu'elle est encore dans la phase d'étude et qu'il est difficile de donner maintenant des indications précises sur son utilisation.

L'opothérapie surrénale fut tout d'abord appliquée par Charrin et Langlois au traitement de la *maladie d'Addison*. Dans la grande majorité des cas, les résultats thérapeutiques furent nuls, mais cependant Marie, Maragliano, Widal, Hayem ont publié un certain nombre de cas dans lesquels il y eut une amélioration plus ou moins considérable : diminution de l'asthénie, disparition ou atténuation de la pigmentation, cessation des troubles gastro-intestinaux, relèvement de la tension artérielle.

Dans les insuffisances surrénales aiguës se produisant par

surrénalites hémorragiques, dans les infections et les intoxications graves, l'adrénaline a été employée par NETTER; elle l'a été par L. MARTIN, HUTINEL dans la *diphtérie*, par JOSUÉ dans la *fièvre typhoïde*, par HUTINEL et MARTIN dans la *scarlatine*. On utilise des doses de 1/4 de milligramme à 1 milligramme suivant les cas. A la suite de cette indication, on a pu voir cesser l'adynamie, et la tension sanguine se relever rapidement.

REICHERT a également préconisé l'emploi de l'adrénaline dans les intoxications graves par la *morphine*, pour combattre le collapsus et améliorer la circulation.

Elle a été de même utilisée dans les cas de syncope pendant les *anesthésies* en injection hypodermique. ROTHE, JOHN ont employé dans des cas désespérés l'injection intraveineuse qui possède une action supérieure à celle de tous les analeptiques cardiaques connus. TUFFIER et HERRENSCHMIDT l'utilisent systématiquement dans les anesthésies chloroformiques, prétendant éviter l'insuffisance surrénalienne aiguë qui se montre, parfois, par suite de l'action toxique du chloroforme sur les diverses glandes et, en particulier, sur les surrénales.

On a également employé l'opothérapie surrénale dans le traitement des hémorragies inaccessibles aux moyens locaux.

GRUNBAUM a arrêté des *hématémèses* par injection d'extrait capsulaire; HAMILTON, par des lavements d'adrénaline.

BOUCHARD, LE NOIR, VAQUEZ ont pratiqué des instillations intratrachéales et même des injections intrapulmonaires de solutions d'adrénaline dans des *hémoptysies*; l'hémorragie fut arrêtée en quelques heures.

On a tenté l'ingestion d'adrénaline dans quelques maladies hémorragiques : variole, purpura infectieux, hémophilie, mais dans la plupart des cas cette médication fut inefficace.

BOSSI, LÉON BERNARD et BEZANÇON ont, par contre, utilisé avec succès les injections d'adrénaline dans le traitement de l'*ostéomalacie*. On injecte tous les jours de 1/5-1/10 de milligramme d'adrénaline.

De même, CARNOT et SLAVU ont montré que l'injection quotidienne de quelques dixièmes de milligramme d'adrénaline hâte considérablement le travail de consolidation osseuse et ont obtenu de bons résultats dans le traitement des *fractures* avec cette médication.

Préparations. Doses. — L'action de la moelle capsulaire et celle de l'adrénaline ne se superposent pas exactement.

L'adrénaline n'est qu'une des substances contenues dans les capsules surrénales, et il en existe certainement d'autres parmi lesquelles une ou plusieurs jouent un rôle antitoxique important. Tout récemment Roger vient d'isoler des capsules surrénales des lipoïdes hypotenseurs.

Les animaux de choix pour récolter les capsules surrénales sont le mouton et le veau. Les glandes sont rapidement desséchées, pulvérisées comme nous l'avons indiqué dans les généralités.

D'après Marie, il faut rejeter les capsules de bœuf, qui sont fréquemment malades.

L'efficacité de l'extrait capsulaire des animaux jeunes, des moutons par exemple, est beaucoup plus grande que celle des extraits provenant d'animaux adultes.

D'après Watson, la domestication exerce une influence très grande. Ainsi, chez des rats domestiques adultes, le poids des glandes est de 0,019 du poids de l'animal, alors que chez le rat sauvage les deux capsules représentent 0,052 du poids total de l'animal : il y a donc une diminution considérable du poids des capsules surrénales, chez l'animal domestique ; et cette diminution tiendrait à la diminution de l'activité musculaire chez ce dernier.

Dubois a soutenu que les extraits d'animaux en liberté se livrant à de grands exercices musculaires, tels que le chevreuil, le lièvre, etc., présenteraient une activité beaucoup plus grande que ceux d'animaux des abattoirs.

On a utilisé, au début de l'opothérapie, des surrénales fraîches, dont on faisait avaler 1 à 2 gr. Cette pratique est maintenant presque complètement abandonnée.

Beckler en a prescrit jusqu'à 15 gr. à l'état frais, dose qui est énorme et qui n'est pas à recommander.

La préparation à laquelle on donne aujourd'hui la préférence c'est la *surrénine*, c'est-à-dire la poudre sèche de surrénales, préparée immédiatement après l'abatage à froid et à l'abri de l'air.

La poudre de *surrénine* représente environ cinq fois son poids de glande fraîche. On doit la prescrire à la dose de 40 à 60 centigr. par jour, en pilules encapsulées dosées à 10 centigr., ou en comprimés (glandules).

L'adrénaline s'emploie de préférence aux extraits aqueux ou glycérinés utilisés antérieurement à sa découverte.

On utilise de préférence le chlorhydrate d'adrénaline, qui se

trouve d'ordinaire préparé en solution à 1 °/₀₀ additionnée de chlorétone (0,05 °/₀₀) pour faciliter sa conservation.

Solution normale d'adrénaline a 1/1000.

Adrénaline	0 gr. 10
Eau distillée	100 gr.
Chlorure de sodium	0 gr. 75
Acide chlorhydrique officinal	0 gr. 075
Chlorétone	0 gr. 25

Dissoudre le chlorure de sodium dans l'eau distillée; ajouter l'acide, puis le chlorétone. Agiter jusqu'à dissolution et ajouter alors l'adrénaline; filtrer et tyndalliser.

Ces solutions doivent être conservées à l'abri de l'air et de la lumière. Elles doivent être incolores, et leur coloration progressive en rose, puis en brun, est l'indice d'une altération, qui coïncide avec une diminution d'activité.

Cette solution est utilisée soit en applications locales, soit en pulvérisation, soit en collutoires.

Par voie digestive, elle est prescrite par gouttes, X à XX, à prendre par prises successives en vingt-quatre heures.

On utilise dans le cas de collapsus post-anesthésique un sérum adrénalisé. Josué emploie 1 cm³ de la solution à 1 °/₀₀ dilué au moment même de l'emploi dans 250 cm³ de sérum physiologique. Il injecte ce mélange sous la peau. L'absorption est très lente par suite de la vaso-constriction locale.

On a également prescrit l'adrénaline en pommades à 1 °/₀ et à 1 °/₀₀; l'excipient est constitué par un mélange à parties égales de vaseline et de lanoline.

Mossé et Demay ont employé des suppositoires dans le cas d'hémorroïdes.

Suppositoire a l'adrénaline.

Adrénaline basique . . .	de 0 gr. 001 à 0 gr. 002
Solution chlorhyd. à 1/100.	de II à IV gouttes.

Incorporer à :

Beurre de cacao fondu (température voisine du point de fusion).	3 gr.

F. s. a., pour un suppositoire.

Quel que soit le mode d'absorption de l'adrénaline, il ne faut jamais dépasser 3/4 de milligr. à 1 milligr. par vingt-quatre heures.

CHAPITRE XIV

OPOTHÉRAPIE THYMIQUE

Le thymus est une glande vasculaire sanguine, qui se développe sur la face antérieure du cou. Il constitue un organe transitoire, appartenant essentiellement à la vie embryonnaire et fœtale. Il apparaît vers le deuxième mois de la vie intra-utérine, s'accroît ensuite graduellement jusqu'au neuvième. Après la naissance, il progresse encore jusqu'à la deuxième ou troisième année, puis s'atrophie peu à peu, de sorte qu'il est fort réduit à l'âge de 15 ou 16 ans, et chez l'adulte il n'existe plus qu'à l'état de vestige.

Situé dans le médiastin antérieur, il se trouve entre les deux poumons, en avant du cœur et des gros vaisseaux qui le portent, en arrière du sternum, dont il déborde légèrement l'extrémité supérieure.

Il a une couleur rosée chez le fœtus ; il est mou, présente chez le nouveau-né en moyenne 5 centimètres de longueur, 12 à 14 mm. de largeur et 12 à 14 mm. d'épaisseur. Chez l'enfant, en naissant, il pèse en moyenne 8 à 12 gr., 16 gr. d'après Meckel, et 2 gr. seulement d'après Sappey. Testut estime que le poids moyen est de 5 gr.

Le thymus est formé par deux lobes, l'un droit et l'autre gauche, complètement indépendants. Il est composé, comme la thyroïde, d'une enveloppe conjonctive et d'un tissu propre. L'enveloppe conjonctive est mince, délicate, donnant naissance par sa surface interne à des prolongements, qui prennent la forme de cloisons et le divisent en une foule de segments ou lobules.

Ces lobules sont peletonnés sur eux-mêmes ; si on les déroule,

en détruisant les attaches conjonctives, ils acquièrent une longueur triple ou quadruple.

Chacun des lobes du thymus présente un cordon central, qui occupe toute sa longueur et autour duquel viennent se fixer de nombreux lobules, très irréguliers quant à leur forme et à leur mode d'implantation sur le cordon.

Les lobules du thymus se composent de follicules mesurant chacun 0,003 à 0,006 mm. de diamètre.

Ces follicules, au point de vue de leur structure histologique, sont composés d'une substance corticale et d'une substance médullaire. La substance médullaire est moins riche en vaisseaux que la substance corticale. La substance corticale contient dans ses mailles des cellules rondes pourvues d'un noyau volumineux. Ce sont des cellules lymphoïdes.

Les mailles de la substance médullaire contiennent des cellules granuleuses jaunâtres, des cellules géantes à noyaux multiples, enfin des formations spéciales appelées corpuscules de Hassalt. Ce sont des corpuscules ronds ou ovoïdes, groupés de préférence autour des vaisseaux, composés de quelques cellules centrales volumineuses, entourées de cellules plates, disposées en lamelles concentriques.

Les follicules du thymus communiquent les uns avec les autres par la substance médullaire.

Le thymus est un organe d'origine endodermique. Ainsi que nous venons de le voir, il s'agit là d'un véritable organe glandulaire. De par la nature de ses éléments cellulaires, il occupe une place intermédiaire entre les glandes véritables et les tissus lymphoïdes.

Hammar a apporté la preuve que le thymus conserve pendant toute la vie tous les caractères d'un organe glandulaire.

Storch a montré, en outre, que ce que l'on prenait pour des lymphocytes n'était autre chose que des cellules épithéliales. Cet auteur conclut de ses recherches que le thymus est un organe épithélial depuis le commencement jusqu'à la fin, absolument comme une glande salivaire.

A partir de la naissance, le thymus subit une involution, qui a été suivie au microscope ; cette involution peut être arrêtée par des causes variables, de même qu'elle peut être activée. Schæffer aurait même observé des cas où le thymus, une fois atrophié, aurait subi une véritable reviviscence, et explique de cette manière les thymus persistants des adultes.

Friedleben, de même que Karl Basch, ont observé, à la suite

d'extirpation complète de la glande, de véritables hyperplasies des parties lésées.

Ivar Bang a montré qu'il ne pouvait être question d'identité entre les cellules du thymus et les cellules des glandes lymphatiques, parce que les nucléines se trouvent en quantité cinq fois plus grande dans les cellules du thymus que dans les glandes lymphatiques.

Le même auteur a montré également que les cellules du thymus sont chimiquement identiques aux cellules de la moelle des os et aux cellules de la rate.

Les cellules du thymus contiennent 15,52 °/₀ de substances albuminoïdes ; celles des ganglions lymphatiques, 13,79. On trouve en outre dans les cellules du thymus 3,15 °/₀ de nucléines, et seulement 0,69 dans les glandes lymphatiques.

Le thymus fournit 1,59 °/₀ de cendres ; les ganglions lymphatiques 1,5.

Oldtmann a étudié le thymus d'un enfant âgé de 14 jours. Il a trouvé 80,71 °/₀ d'eau, 19,27 de substances organiques, 0,20 de substances inorganiques, parmi lesquelles domine le phosphate de potasse

Schinder a trouvé dans 100 gr. de glande fraîche 0,179 d'adénine, 0,0020 d'hypoxanthine, 0,0025 de guanine, 0,038 de xanthine.

Physiologie. — On fait jouer au thymus un rôle dans le développement embryonnaire. Ses fonctions ont été étudiées en pratiquant des extirpations de l'organe.

Ces opérations sont difficiles à exécuter. Basch a indiqué une technique spéciale, et il a constaté que la suppression de cette glande chez le chien entraîne des modifications dans le développement du squelette, et que ces troubles sont beaucoup moins accentués chez les herbivores, tels que le cobaye, le lapin.

Il faut rappeler, à ce propos, que Friedleben avait constaté, dès 1858, que les os du chien, privé de thymus, étaient plus mous et plus faciles à plier que ceux des animaux de contrôle.

Basch a signalé également, à côté des troubles de développement du squelette, des troubles psychiques.

Friedleben a obtenu aussi des troubles de la nutrition, sur le compte desquels il a mis les modifications de croissance du squelette.

Carbine a constaté chez le lapin et chez le chien une augmen-

tation de l'azote urinaire. Basch a observé une augmentation de l'élimination de la chaux chez les animaux thymectomisés; mais ces résultats ont été contestés par Sinnuber.

Torceli et Lo Monaco ont soutenu que les animaux peuvent vivre sans thymus, mais que l'ablation de cette glande provoque un retard de la croissance et des troubles trophiques des poils.

Abelous et Billard ont constaté des troubles dynamiques tels que de la fatigue, de la paralysie progressive, des ulcérations, du purpura, etc., et pour eux le thymus est indispensable à la vie.

Ghika a constaté, dans les mêmes circonstances, tantôt des troubles passagers, tantôt de l'amaigrissement, de l'arrêt de croissance, et même des troubles mortels.

N. Paton et Goodal pensent que l'ablation du thymus diminue la résistance des animaux aux infections, mais Sokoloff n'a rien constaté qui pût faire admettre cette opinion.

Mac Lennan a même trouvé que des lapins, après l'extirpation du thymus, restaient vigoureux et présentaient une résistance satisfaisante aux maladies expérimentales.

On a surtout cherché à élucider les fonctions du thymus, en pratiquant des injections, soit de suc de glande, soit d'extraits de la glande. Oliver et Schæffer de même que Swale Vincent n'ont obtenu aucune action spéciale avec des extraits de thymus employés en injections intraveineuses ou sous-cutanées.

D'après Popper, des injections d'extraits de thymus provoquent des coagulations intra-vasculaires, qui n'ont rien de spécifique.

Gouin et Andouard ont obtenu chez le veau une forte diurèse par l'injection de grandes quantités d'extrait de thymus.

Basch et Svehla ont constaté une chute de la pression sanguine après des injections intraveineuses d'extrait de thymus.

Il se produit en même temps une accélération du pouls, qui persiste même après section des pneumogastriques. Il agit en déterminant une parésie des vasomoteurs et possède une action propre sur le cœur lui-même.

Ces injections sont quelquefois mortelles, surtout chez les très jeunes animaux. On voit alors se produire rapidement des vomissements, de la diarrhée, de la dyspnée, et la mort survient en quelques heures. On observe du ralentissement du pouls à la période prémortelle.

Parisot, Schwarz et Lederer ont obtenu aussi un abaissement de pression, mais ils le mettent sur le compte de la choline, qui se rencontre souvent dans les extraits de thymus.

Parisot et Lucien ont obtenu chez un lapin, avec un extrait de thymus d'enfant normal, une baisse de pression mortelle.

Abelous et Billard ont montré que le sérum d'animaux opérés acquiert des propriétés toxiques, et ils en concluent que le thymus a une fonction antitoxique dans l'organisme embryonnaire.

Emploi thérapeutique. — L'opothérapie thymique a été surtout utilisée dans la médecine infantile pour le traitement des troubles de croissance, des myopathies, du goitre simple et du goitre exophtalmique.

Blondel, chez des nourrissons débiles plus ou moins atrophiques, a utilisé le thymus d'agneau soumis à la digestion artificielle, à la dose de 1 à 2 gr. par jour; il a obtenu de très bons résultats, se traduisant par un relèvement très net de la courbe de poids et une amélioration de l'état général.

Stopato avec le thymus de veau frais, à la dose de 2 à 20 gr. par jour chez des enfants rachitiques, a constaté également une régularisation de la croissance.

Pitres, de Bordeaux, a signalé les bons résultats obtenus par cette médication dans un cas de myopathie pseudo-hypertrophique.

On a signalé l'hypertrophie du thymus dans un certain nombre de cas de goitre exophtalmique. Plusieurs auteurs, en particulier Boisvert, Owen, Mikulicz, William Mackenzie, ont publié des observations de goitres exophtalmiques améliorés par l'opothérapie thymique. Cependant cette médication n'a rien de spécifique, elle ne détermine pas la guérison, mais provoque toujours une suractivation de la nutrition et une amélioration de l'état général.

Gwer a obtenu, dans certains cas de cancer, des améliorations et la cessation des douleurs par injection de suc de thymus, mais personne n'a confirmé ces résultats.

Préparations. Doses. — On a utilisé le plus souvent le thymus de veau frais (ris de veau). Il a été prescrit à la dose de 2 à 20 gr.

On trouve, dans le commerce, l'extrait de thymus desséché sous forme de pilules encapsulées dosées à 10 centigrammes.

On emploie ces préparations à la dose de 10 à 50 centigr. par jour. Pour les nourrissons, M[lle] Felzer prescrit 5 à 10 centigr. d'extrait en suspension dans du lait.

Hinshaw a préconisé l'emploi de l'extrait glycériné en injections.

Blondel utilisait l'extrait de thymus peptonisé.

CHAPITRE XV

OPOTHÉRAPIE NERVEUSE

L'opothérapie nerveuse est encore assez peu utilisée, cependant, dernièrement encore, ROSENTHAL insistait sur son utilité dans certains cas et sur les bons résultats thérapeutiques qu'elle est susceptible de produire. Elle fut instituée pour la première fois par BABES et étudiée soigneusement par BROWN-SÉQUARD et par CONSTANTIN PAUL sous le nom de *transfusion nerveuse*.

On utilise surtout la substance cérébrale; au point de vue anatomique, elle est constituée par la *substance grise* périphérique et par la substance blanche centrale au niveau de l'encéphale. Elles ne sont point d'ordinaire dissociées.

Au point de vue chimique, la substance nerveuse est constituée par un grand nombre de substances possédant leur activité propre. Les quantités relatives de ces substances varient suivant qu'on considère la substance grise et la substance blanche.

D'après PETROWSKY, le cerveau est composé de la manière suivante :

100 gr. de substance cérébrale sèche contiennent :

	SUBSTANCE grise	SUBSTANCE blanche
Albuminoïdes et glutines.	55.37	24,72
Lécithines.	17,24	9,90
Cholestérine et graisses	18,68	51,90
Cérébrine	0,53	9,53
Substances insolubles dans l'éther .	6,72	3,35
Sels.	1,45	0,57

Ces chiffres ont été déterminés en 1873, à un moment où les méthodes chimiques n'étaient pas encore très perfectionnées en ce qui concerne l'isolement des différentes substances cérébrales ; elles n'ont donc plus qu'un intérêt purement historique, mais constituent une composition moyenne.

La densité du cerveau est en moyenne, d'après THUDICHUM, de 1.037,4. D'après DE REGIBUS, le cerveau contient en moyenne 79,49 °/₀ d'eau. La substance grise en contient 86 °/₀ et la substance blanche 70,35. BOURGOIN a trouvé 70 °/₀ d'eau dans la substance grise, et 73.5 dans la substance blanche; le cerveau entier contient 79 °/₀ d'eau.

D'après FORSTER, la substance grise contient 83 à 87 °/₀ d'eau et la substance blanche de 69 à 72 °/₀. Le cerveau total contient 78,78 à 80,93 °/₀ d'eau.

Parmi les substances qui existent dans le cerveau, les plus importantes sont : le protagon, différents phosphatides (lipoïdes phosphorés), la cholestérine, des albumines, des nucléines, du galactose et enfin des sels.

On a aussi trouvé dans le cerveau de l'urée et de l'acide lactique ; on doit les considérer comme des produits de dédoublement.

Dans le diabète sucré, d'après GEELNUYEN, le cerveau contiendrait aussi de l'acétone.

En ce qui concerne le *protagon*, on a beaucoup discuté sur son existence en tant qu'entité chimique, et cette discussion n'est pas encore terminée.

Tandis que THUDICHUM et ses partisans prétendent que le protagon n'est qu'un mélange, CRAMER et d'autres auteurs soutiennent que c'est une substance bien déterminée. KOSSEL et FREYTAG soutiennent qu'il existe plusieurs protagons.

Le protagon est constitué par de la lécithine, et par une substance qui a été étudiée tout dernièrement par THIERFELDER et WORNER et a été désignée sous le nom de *cérébrone*. Ce corps, dépourvu de phosphore, a été découvert par MULLER et désigné par lui sous le nom de *cérébrine*.

NOLL a trouvé dans 100 gr. de cerveau desséché humain en moyenne 20 °/₀ de protagon ; 100 gr. de substance grise de l'écorce cérébrale desséchée ne renferment que 1,19 °/₀ de protagon.

Le protagon, par conséquent, est un constituant presque exclusif de la substance blanche.

Thudichum n'a pu trouver de glycogène dans le cerveau humain. Muller a trouvé de l'inosite.

La jécorine ne semble pas exister dans le cerveau.

Bendix et Ebstein ont trouvé dans le cerveau humain des pentoses; et Levene aurait pu déceler d'une façon constante des pentoses comme produits de dédoublement du protagon.

Le cerveau contient d'après Thudichum de la lécithine dans la proportion de 10,58 °/₀ pour la substance grise sèche, et de 2,42 °/₀ pour la substance blanche sèche.

Si on saponifie le protagon par des alcalis, ou de la baryte caustique, on obtient une série de produits d'hydrolyse désignés par Thudichum sous le nom de cérébrosides.

Parmi ces cérébrosides, on distingue la cérébrine, l'homocérébrine, l'encéphaline et la cérébrone (Parcus).

Nous indiquons ces noms, mais il faut se rappeler qu'on est loin d'être d'accord sur la signification de chacun de ces termes et la constitution de ces corps.

Nous n'avons pas encore de données très précises sur la chimie des albuminoïdes cérébraux; il existe à ce sujet des recherches très nombreuses. On a décrit une neuroglobuline, des nucléoprotéides, une neurostromine, la neurokératine.

D'après Thudichum, le cerveau entier à l'état frais contient 7 °/₀ de substances albuminoïdes.

Un fait important à signaler, c'est la présence du soufre en assez grande quantité dans le système nerveux central.

Quelques auteurs l'ont trouvé dans la neurokératine, Kossel et Freytag dans le protagon.

Koch a publié récemment un travail complet sur la distribution du soufre dans le système nerveux ; il distingue : le soufre des lipoïdes; le soufre neutre, à l'état de combinaisons, genre taurine ; les sulfates inorganiques ; le soufre protéinique, qu'on trouve dans la neurokératine ou dans les nucléoprotéides.

Propriétés physiologiques. — La substance cérébrale contient une forte proportion de lipoïdes.

Il est donc possible que la plus grande partie des propriétés attribuées à la substance cérébrale soit due aux lipoïdes qui s'y trouvent. Carnot pense aussi que la richesse en lipoïdes des centres nerveux est une des raisons de plusieurs de leurs effets opothérapiques.

On sait, depuis ces dernières années, grâce aux travaux de

Overton, Höber, Wassermann, Takaki, en Allemagne, ceux de Phisalix et d'Iscovesco en France, le rôle important joué par les lipoïdes, et en particulier par la cholestérine au point de vue physiologique. Or, le cerveau est, ainsi que nous venons de le voir, extrêmement riche en cholestérine. On peut même dire que c'est le plus riche de tous les organes.

Une grande partie des propriétés thérapeutiques, en particulier la propriété tonique attribuée à l'administration de la cérébrine, se superpose exactement aux effets produits par la cholestérine.

De même, il faut faire intervenir l'action des lécithines, dont Danilewski a montré l'importance dans les processus de nutrition cellulaire. Overton, et après lui Nicloux, ont montré que les anesthésiques généraux se fixent électivement sur les lipoïdes du cerveau, et que, par cette fixation, ils déterminent des processus de déshydratation et de coagulation partielle et temporaire des protoplasmas nerveux, qui provoquent les modifications de l'activité fonctionnelle caractérisant l'anesthésie.

Récemment Wassermann, Tiffeneau, Marie, Camus, ont insisté sur le pouvoir fixateur et antitoxique de la substance nerveuse pour les toxines, en particulier pour le virus rabique et la toxine tétanique ; ces propriétés doivent être en grande partie attribuées aux lipoïdes qu'elles renferment.

Page a retiré du cerveau par extraction à l'éther le mélange des lipoïdes qui y sont contenus et injecté la solution huileuse de ce mélange. Il a obtenu avec cette médication, non seulement une action excitante et tonique, mais encore une accélération des oxydations intimes de l'organisme, une augmentation de la diurèse et de l'élimination des produits de déchets, qui bien souvent encombrent la cellule nerveuse et font obstacle aux phénomènes d'oxydation cellulaire.

Pœhl avec des résultats analogues a également pratiqué des injections de *cérébrine*, qui, pour lui, est le constituant le plus actif de la substance cérébrale.

Emploi thérapeutique. — L'opothérapie nerveuse doit être considérée comme une médication agissant par l'excitation tonique de nutrition apportée au système nerveux ; elle possède un rôle fonctionnel considérable et peut éviter des défaillances et des faillites de fonctionnement, comme le dit Rosenthal, mais en aucun cas elle ne peut suppléer ou rétablir

ce qui est détruit, ou ce qui est lésé au point d'être incapable de renaître. C'est pour avoir voulu faire donner à cette médication plus qu'elle ne pouvait, qu'elle a été fort déconsidérée à la fin du siècle dernier ; elle est cependant susceptible de fournir d'excellents résultats dans le traitement de diverses affections nerveuses, en particulier dans la neurasthénie, l'hystérie, l'épilepsie et même dans certaines formes de maladies mentales.

Constantin Paul, Briand, Page, l'ont utilisée avec succès dans des cas de *neurasthénie*, avec asthénie cérébrale et musculaire ; Greco, dans l'épuisement nerveux provenant d'un surmenage intellectuel, physique ou sexuel. D'une façon générale, on obtient dans ces cas une amélioration des fonctions intellectuelles et le relèvement de la nutrition de l'individu.

Dans l'*épilepsie*, Babes, Gibier. Cullerre, Léon Eulenburg ont obtenu des résultats fort intéressants, caractérisés par la diminution et même parfois la cessation des attaques, alors que les bromures n'avaient point amélioré les malades.

Par contre, Probst, Lapinski, ont eu un certain nombre d'échecs, et ce dernier déclare qu'il ne peut se prononcer sur la valeur du médicament dans l'épilepsie.

Greco a utilisé l'opothérapie nerveuse dans les cas d'*hystérie* les plus variés ; parfois il obtint des améliorations rapides, mais dans un certain nombre de cas les résultats furent nuls.

Romanoff signale un cas de *chorée* guéri par cette médication.

Dans le *tabes*, la *paralysie générale*, on peut parfois obtenir des améliorations passagères (Dauriac et Dufournier), mais l'action excitante et tonique s'épuise bientôt.

Babes, le premier, a utilisé l'opothérapie nerveuse dans le traitement des troubles mentaux caractérisés, des psychoses. Quelques auteurs obtiennent des améliorations et même des guérisons, comme celle de Greco, mais dans l'un des cas, l'effet obtenu fut minime.

Cullerre, qui a étudié particulièrement cette question, admet cependant que cette médication exerce une action favorable dans le traitement de l'aliénation mentale, qu'elle réveille l'appétit, provoque l'augmentation du poids, le retour de la force musculaire, la régularisation des fonctions organiques, mais qu'elle est impuissante contre l'élément psychopathique lui-même.

Préparations. Doses. — On peut employer le cerveau ou la moelle. La moelle n'est presque pas utilisée.

Le cerveau, qu'on trouve dans le commerce sous le nom de *Cérébrine*, est vendu généralement sous forme de poudre sèche. On ne peut guère l'utiliser sous forme d'extraits aqueux, éthérés, ou huileux ; en effet, on ne sait jamais ce qu'on dissout quand on se sert d'éther ou d'huile, ou d'un autre solvant des graisses. La constitution et la quantité de ce qui passe en solution sont tout à fait inconnues et on ne saurait faire de thérapeutique rationnelle avec une méthode de ce genre.

Les extraits aqueux sont des produits absolument inutilisables, à cause de leur conservation difficile, et en raison de leur inactivité presque complète.

Il n'y a donc qu'une seule manière d'administrer du cerveau, c'est de donner de la poudre de cerveau, c'est-à-dire de la cérébrine. Malheureusement, c'est une préparation excessivement difficile, le cerveau étant, comme nous l'avons vu, très riche en lipoïdes. Il est fort difficile de le dessécher convenablement et de le conserver en cet état,

On risque fort, d'autre part, si on le traite par des dissolvants appropriés, de manière à le débarrasser complètement de ses lipoïdes, de lui enlever une grosse partie de la cholestérine et presque toute la lécithine, c'est-à-dire probablement des substances auxquelles revient peut-être tout le pouvoir opothérapique de la cérébrine.

Il serait intéressant d'étudier au point de vue thérapeutique, d'une part la lipo-cérébrine, d'autre part la protéo-cérébrine. Cette étude n'est malheureusement pas faite, mais les résultats obtenus par Greco avec la *céphalipine*, extrait huileux, tendent à faire admettre que la lipo-cérébrine posséderait une activité satisfaisante.

En ce moment, on se sert d'une poudre totale de cerveau qui représente à l'état sec la totalité de l'organe.

La *Cérébrine* correspond à dix fois son poids de substance cérébrale fraîche, et se donne à la dose de 1 à 4 gr. par jour sous forme de pilules encapsulées, qui se conservent sans altération et sont dosées à 10 centigr. de cérébrine. C'est une substance absolument inoffensive. Il n'y a aucune raison de limiter la dose.

CHAPITRE XVI

OPOTHÉRAPIE PULMONAIRE

L'opothérapie pulmonaire a été utilisée depuis fort longtemps, et dans les anciennes Pharmacopées se trouvait, en particulier, le sirop de mou de veau, qui était fort populaire. Quoiqu'il n'ait point été démontré que le poumon possède une sécrétion interne, l'opothérapie pulmonaire a été remise en honneur par les recherches de Demons et Binaud, d'Arnozan, de Gresset, de Grude.

Le poumon est constitué par une agglomération d'alvéoles, rangées le long d'un lobule pulmonaire et aboutissant à une bronchiole. Les parois de ces alvéoles sont constituées par une couche épithéliale fort mince dont le protoplasma est étalé en surface, et dont les noyaux sont disposés entre les capillaires. Les échanges gazeux se font à ce niveau entre le sang et l'air atmosphérique, le sang dégageant de l'acide carbonique et absorbant de l'oxygène, l'équilibre du mélange gazeux tendant à s'établir des deux côtés de l'épithélium pulmonaire.

Il est à peu près définitivement prouvé et admis que l'acide carbonique constitue l'excitant physiologique du centre bulbaire respiratoire; cependant la dyspnée par anoxhémie a peut-être, d'après Carnot, un réflexe humoral pour origine. Il semble que le centre respiratoire puisse fonctionner automatiquement sans réflexe nerveux après la section des nerfs respiratoires, peut-être grâce à la production d'une hormone respiratoire qui vient activer et augmenter l'excitation due à l'acide carbonique.

Les déformations des extrémités chez les tuberculeux et les individus présentant des troubles chroniques de la respiration, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, décrite par

Pierre Marie dans les affections pleuro-pulmonaires, montrent le retentissement sur la nutrition des troubles de fonctionnement de cet organe.

Indications thérapeutiques. — L'opothérapie pulmonaire a été surtout préconisée dans les *suppurations pulmonaires* et la *tuberculose*.

L'école de Bordeaux, avec Brunet, Arnozan, Cassaet, a employé le suc pulmonaire dans les pleurésies purulentes ouvertes, les kystes hydatiques suppurés du poumon, et en général dans les suppurations thoraciques ou périthoraciques ouvertes à l'extérieur ou dans les bronches.

C'est surtout dans les pleurésies purulentes avec vomiques qu'Arnozan recommande l'emploi de cette médication, qui permet parfois d'éviter l'intervention chirurgicale. Au bout de quinze ou vingt jours de traitement, l'amélioration de l'état général se fait d'ordinaire sentir, avec fluidification de l'expectoration bronchique, qui perd sa fétidité, et modification des symptômes physiques.

L'opothérapie pulmonaire dans la tuberculose a été tentée à la suite d'essais d'immunisation chez des cobayes à la suite de l'emploi de poudre de poumon. Graude a obtenu des résultats satisfaisants, mais non concluants. Grasset a rapporté une observation favorable, mais Arnozan et Brunet n'ont obtenu aucune amélioration appréciable chez de nombreux tuberculeux systématiquement traités.

L'opothérapie pulmonaire n'est cependant pas inactive et inoffensive; elle détermine souvent de la congestion pulmonaire et peut occasionner des hémoptysies.

H. Grasset a signalé l'utilisation possible de cette médication dans la coqueluche et les laryngites.

Préparations. Doses. — On a préconisé l'emploi du poumon frais de veau, de mouton, de chèvre.

Le plus souvent, on utilise sous le nom de *Pneumine* la poudre d'organe sèche. Elle représente 7 fois son poids d'organe frais. Il faut, pour obtenir des résultats, l'administrer à fortes doses : 10 à 15 grammes 3 fois par jour.

L'*extrait glycériné*, filtré à la bougie Chamberland et éprouvé à l'étuve à 40°, pour vérifier sa stérilité, est utilisé également, soit par voie gastrique à la dose de 10 à 20 cm³ par jour, soit, exceptionnellement, par voie d'injection hypodermique.

CHAPITRE XVII

OPOTHÉRAPIE GANGLIONNAIRE

Les ganglions lymphatiques, en raison de leur structure spéciale et de leurs fonctions phagocytaires et hématopoïétiques, ont été utilisés, tantôt pour activer la phagocytose et tantôt dans certains cas d'anémie.

La question a été encore fort peu étudiée, et il n'y a guère qu'Edmond Vidal qui s'en soit occupé particulièrement.

On ne s'est servi jusqu'à présent, comme préparations opothérapiques, que d'extraits glycérinés de ganglions de génisse, éprouvés antérieurement à la tuberculine. Les ganglions sont prélevés dans l'aine, et mis à macérer pendant vingt-quatre heures dans un mélange de parties égales d'eau physiologique et de glycérine; le liquide est filtré à la bougie sous pression d'acide carbonique.

Ces extraits ganglionnaires ont été employés dans des angines à streptocoques ou à staphylocoques. Employés à la dose de 1 cm^3 en injection hypodermique matin et soir, ils auraient donné d'excellents résultats.

On a utilisé les mêmes extraits dans les adénites tuberculeuses, dans la fièvre ganglionnaire infantile, dans l'infection puerpérale et dans un cas de scarlatine grave; les résultats ont été moins satisfaisants, et la médication est, à l'heure actuelle, abandonnée.

Le suc ganglionnaire paraît devoir agir surtout en déterminant une hyperleucocytose qui favorise la lutte contre l'invasion microbienne.

Sous le nom de *Lymphatine* ou *Adénine*, on prépare une poudre de ganglions lymphatiques qui s'administre en pilules encapsulées dosés à 5 centigr., à la dose de 4 à 10 par jour.

CHAPITRE XVIII

OPOTHÉRAPIE CUTANÉE

La peau constitue un revêtement membraneux extrêmement riche en glandes à sécrétion externe mais dont on ne connaît aucune sécrétion interne. Elle est constituée par plusieurs couches de cellules épithéliales réunies par des filaments provenant du corps muqueux de Malpighi.

Les couches superficielles de la peau se kératinisent progressivement. On a attribué aux kératines des propriétés thérapeutiques et, d'après Zipkin, elles empêcheraient l'apparition du tissu fibreux interstitiel à la suite d'inflammation chronique de différents organes.

Les accidents spéciaux déterminés par les brûlures étendues et les dermatoses malignes ont porté quelques auteurs à penser que certains produits autolytiques de la peau pourraient être, à l'état normal, neutralisés par une sécrétion interne et les ont conduits à employer des extraits de peau obtenus soit par dessiccation simple, soit par digestion pepsique ou pancréatique.

Gaudichard, dans sa thèse, a préconisé l'extrait de peau de porc dans le traitement des affections cutanées, et il prétend que cette médication détermine une stimulation de la nutrition générale. Hallopeau, Faivre, Delaunay ont tenté l'utilisation de cette opothérapie cutanée dans le traitement de certaines dermatoses et, en particulier, dans les dermatites exfoliantes généralisées et récidivantes. Les résultats ont été assez satisfaisants mais l'explication n'en est point aisée. Delaunay admet que l'extrait de peau agit comme neutralisant de toxines, qui

détermineraient, par irritation médullaire, l'éosinophilie que l'on rencontre dans les affections cutanées.

Carnot conseille l'opothérapie cutanée intra et extra dans le traitement des brûlures étendues, mais il ne fournit aucun résultat expérimental.

CHAPITRE XIX

OPOTHÉRAPIE CILIAIRE

On a essayé dans différentes affections oculaires l'opothérapie ciliaire. Personne n'a encore actuellement prouvé l'existence d'une sécrétion interne proprement dite d'une des parties du globe oculaire, mais Dor est parti de l'idée théorique que le corps ciliaire contient une substance active arrêtant le fibrinogène et l'empêchant de passer dans l'humeur aqueuse chez les individus sains, alors qu'il serait susceptible de s'y rencontrer dans certaines affections.

Il obtint par cette médication la guérison d'une irido-cyclite sympathique grave. Lagrange l'a utilisée avec succès dans quelques cas de décollement de la rétine, mais il a signalé également des échecs complets.

Darier a essayé l'extrait de corps ciliaire dans deux cas de rétinite pigmentaire et dans des traumatismes graves où l'on craignait la fonte de l'œil. Des injections sous-conjonctivales ont donné des résultats satisfaisants. Enfin, Römer a traité un grand nombre de cataractes par ingestion de cristallins continuée pendant trois à douze mois. Dans quelques cas, il a obtenu des améliorations considérables.

POSOLOGIE DES PRODUITS OPOTHÉRAPIQUES

ORGANES ET PRODUITS employés en opothérapie	DÉSIGNATION	PILULES ENCAPSULÉES enrobées pour digestion intestinale			OSMOLYSÉS Sucs glycérinés pour voie stomacale désignés sous les noms de : EXO-SURRÉNINE, EXO-GASTRINE, etc.
		équivalence en poids d'organes frais.	Dosées à	Dose moyenne par jour	
		gr.	gr.		
Bile	*Extrait biliaire*		0,10	5	
Capsules surrénales	*Surrénine*	0,50	0,10	4	Exo-surrénine : XXX gouttes 2 fois par jour.
Cerveau	*Cérébrine*	1,00	0,10	5	
Estomac (muqueuse stomacale)	*Gastérase, Gastrine*	0,75	0,15	5	Exo-gastrine : 2 à 4 cuill. à café.
Foie	*Hépatine*	1,00	0,15	5 à 10	Exo-hépatine : 2 à 4 cuill. à café.
Ganglions lymphatiques	*Lymphatine, adénine*	0,75	0,10	5	
Glande mammaire	*Mamelline*	0,75	0,10	4 à 10	
Hypophyse	*Hypophysine*	0,35	0,05	2 à 4	Exo-hypophysine : 75 gouttes 2 fois par jour.
Intestin (muqueuse duodénale)	*Entérokinase*		0,10	5	
Moelle jaune	*Médulline, Myéline*	1,00	0,10	2 à 4	Exo-médulline : 2 à 4 cuill. à café.
Moelle rouge	*Osséine*	1,00	0,10	2 à 4	
Ovaire (extrait total)	*Ovarine*	0,75	0,10	5	Exo-ovarine : 2 à 4 cuill. à café.
Ovaire (corps jaune)	*Flavéine*	0,25	0,05	5 à 10	
Pancréas	*Pancréatine*	1,00	0,10	4 à 10	Exo-pancréatine : 2 à 4 cuill. à café.
Placenta	*Placentine*	0,75	0,15	5 a 10	
Poumon	*Pulmine, Pneumine*	0,75	0,10	4 à 10	Exo-pulmine : 2 à 4 cuill. à café.
Prostate	*Prostatine*	1,00	0,15	5	
Rate	*Splénine*	0,75	0,15	5 à 10	Exo-splénine : 2 à 4 cuill. à café.
Rein	*Rénine, Néphrine*	0,50	0,10	4	Exo-rénine : 2 à 4 cuill. à café.
Sang	*Hémoglobine*		0,05	5	
Testicule (glande interstitielle)	*Orchiline, séquardine*	1,00	0,15	5 à 10	Exo-orchitine : 2 à 4 cuill. à café.
Thymus	*Thymusine*	1,00	0,10	4 à 10	
Thyroïde	*Thyroïdine*	0,35	0,05	2 à 4	Exo-thyroïdine : XXX gouttes 2 fois par jour.

QUATRIÈME PARTIE

OPOTHÉRAPIE VÉGÉTALE

Nous avons voulu volontairement opposer à l'organothérapie, opothérapie animale, l'opothérapie végétale ; cette tentative ne repose cependant pas sur une simple question de linguistique (οπος, suc) ; les sucs de la plante extraits dans un état aussi voisin que possible de celui dans lequel ils existent dans la plante fraîche constituent des agents pharmacodynamiques de même ordre que les sucs organiques obtenus en partant des tissus animaux. Ils renferment les uns et les autres des ferments solubles, des albuminoïdes actifs, des substances possédant des fonctions ammoniums quaternaires, amines, cétones, phénols, etc., et leurs actions pharmacodynamiques sur les tissus vivants se rapprochent dans certains cas étonnamment. Ainsi l'extrait d'hypophyse peut, jusqu'à un certain point, être comparé au suc de digitale par ses propriétés toni-cardiaques et excito-musculaires. La pharmacologie nous enseigne, d'autre part, que des produits tels que la choline sont fournis à la fois par la cellule animale et par la cellule végétale, et les recherches de la chimie biologique tendent de plus en plus à identifier les processus biologiques des animaux et des végétaux.

Les travaux de l'un de nous sur l'exolyse des tissus animaux, en présence de dissolvants neutres, nous ont permis de préparer des sucs d'organes animaux actifs et stables. L'application de la même méthode aux tissus végétaux nous permet d'obtenir des sucs de plantes, qui constituent des complexes végétaux aussi voisins que possible de ceux fournis par les tissus

animaux et possédant une activité thérapeutique aussi certaine que celle des préparations opothérapiques proprement dites.

L'étude des propriétés pharmacodynamiques des sucs végétaux a montré qu'à côté de corps chimiquement définis, actifs, il existe des substances mal connues, soit synergiques, soit adjuvantes, qui augmentent et modifient dans un sens déterminé les propriétés de ces corps.

Les albuminoïdes, les oxydases, les substances minérales mêmes, jouent un rôle important dans ces préparations et leur donnent une activité thérapeutique qu'il est impossible de réaliser avec les principes actifs isolés.

« Les vertus des plantes, écrivait Van Helmont, sont leurs *facultés vitales*. On ne saurait trop respecter l'état naturel des simples quand il s'agit de leur donner une forme pharmaceutique. »

Les travaux actuels des pharmacologues tendent à obtenir, comme l'a énoncé le professeur Perrot, ce que désirait Van Helmont : des préparations représentant la totalité des principes actifs de la plante fraîche, de conservation parfaite et d'activité pharmacodynamique et thérapeutique toujours égale. C'est ce que réalisent les *Energétènes*.

Propriétés générales des Énergétènes. — Sous le nom d'Énergétènes, nous désignons de nouvelles préparations galéniques, répondant aux progrès actuels, qui n'ont pas d'équivalent dans les diverses Pharmacopées.

Ce sont des sucs de végétaux frais, préparés à l'abri de l'air, sans le secours de la chaleur, par l'action de dissolvants neutres appropriés, de façon à assurer leur conservation indéfinie.

Ces sucs sont obtenus aux lieux mêmes de production, avec les plantes fraîches cultivées spécialement d'après les méthodes rationnelles et scientifiques, ou récoltées sur leur terrain de prédilection, au moment le plus favorable de leur évolution, en un mot avec toutes les précautions usitées en herboristerie.

Ils se présentent sous la forme de liquides légèrement colorés en brun, dépourvus de chlorophylle, possédant l'odeur et la saveur des plantes qui ont servi à leur préparation.

Ces Énergétènes donnent tous trente-six gouttes au gramme, et correspondent poids pour poids à la plante fraîche qui a servi à les préparer. Leur activité thérapeutique, rapportée à

celle des principes actifs mesurés individuellement est déterminée convenablement pour chacun d'eux et indiquée sur chaque flacon.

L'étude pharmacodynamique et le titrage physiologique de ces préparations sont faits tous les ans pour chacune d'elles et permettent de déterminer avec précision leur activité.

Le praticien a donc entre les mains une série de médicaments très actifs, dont il connaît la correspondance en principes actifs et la toxicité. Il peut, par conséquent, se rendre facilement compte de l'*activité thérapeutique* de ces préparations et les prescrire en toute sécurité.

Une série de recherches, poursuivies pendant plusieurs années consécutives, nous permettent de garantir une activité pharmaco-dynamique constante d'une année à l'autre.

Ces Énergétènes ne peuvent être confondus ni avec les dialysés, ni avec les teintures ou alcoolatures. Ils ne sauraient davantage être comparés avec les extraits fluides dits américains, ou avec les extraits de plantes fraîches stérilisées par la chaleur et en présence d'alcool, toutes préparations dont la teneur en principes actifs est des plus variables, suivant les plantes avec lesquelles elles sont préparées, et aussi en raison des changements subis par leurs constituants sous l'influence de l'air et de la chaleur, de l'alcool, etc.

Les Énergétènes renferment, en plus des principes actifs proprement dits, des matières albuminoïdes, des pigments, des oxydases, des sels minéraux, à l'état vitalisé, comme l'a dit Carles, ce qui n'existe pas dans les autres préparations galéniques, quelles qu'elles soient.

Chevalier a constaté que, dans les Energétènes comme dans les plantes vivantes, les substances actives, alcaloïdes ou glucosides se trouvent à l'état *colloïdal*, et que, grâce à cet état particulier, leur activité pharmacodynamique se trouve exaltée et, en tous cas, fort différente de celle de ces mêmes corps cristallisés.

Nous avons déjà étudié un certain nombre de plantes dont nous avons préparé les Energétènes; nous attirons spécialement l'attention des praticiens sur ceux de valériane, de digitale, de muguet, de genêt, de gui, de cassis, de marrons d'Inde, de colchique, de sauge, qui ont fait l'objet d'importants travaux physiologiques et cliniques et qui donnent de remarquables résultats thérapeutiques.

Énergétène de valériane.

Parmi les antispasmodiques, la valériane est, sans contredit, l'un des plus anciens et l'un des plus actifs. Elle fut employée depuis DIOSCORIDE jusqu'à nos jours avec plus ou moins de succès suivant les époques. Sa vraie réputation date de FABIUS COLUMNA, qui prescrivit avec succès la racine fraîche contre l'épilepsie ; et depuis, elle a toujours tenu une place honorable dans la Pharmacopée. Elle a été cependant employée sans aucun discernement de ses propriétés, et TROUSSEAU s'écriait :

« Une chose est en droit de surprendre, c'est que la valériane a été vantée jusqu'au ridicule dans le traitement de maladies où, pas plus qu'une autre, elle n'a le privilège de guérir, et qu'à peine elle soit maintenue dans la thérapeutique d'une foule d'autres affections où elle pourrait être utilement employée. »

Cela tient surtout à ce que, jusqu'à ces dernières années, la valériane n'avait pas été étudiée d'une façon convenable, tant au point de vue chimique qu'au point de vue pharmacodynamique, et qu'on s'était fait une idée de son action physiologique et thérapeutique, surtout d'après des idées universellement admises et ne reposant sur aucun travail sérieux.

Composition chimique. — Depuis quelques années, une série d'importants travaux ont considérablement modifié nos connaissances sur les constituants chimiques de cette plante, et attiré l'attention sur les différences d'activité thérapeutique qu'elle présente suivant qu'on opère sur la plante fraîche ou, au contraire, sur la racine desséchée.

La racine, ou plutôt le rhizome de valériane, possède à l'état frais une odeur aromatique, poivrée, non désagréable ; la racine sèche, au contraire, dégage une odeur repoussante d'acide valérianique. Ce simple fait devait attirer l'attention et indiquer l'existence de modifications importantes survenues pendant la dessiccation de la drogue.

La racine fraîche renferme environ 1 °/₀ d'une essence découverte par GERHARDT, et constituée, d'après les récentes recherches de BRUYLANTS et d'OLIVIERO, par un mélange de terpènes, de sesquiterpènes, de terpinol, de bornéol et d'éthers du bornéol. Ce dernier auteur y a également décelé la pré-

sence d'un alcool sesquiterpénique et d'un corps cristallisable de formule $C^{10}H^{20}O^2$.

Les éthers du bornéol forment environ les trois quarts de ce mélange, dont la majeure partie se trouve à l'état de valérianate de bornéol, le restant étant constitué par des éthers acétique, formique, butyrique.

Cette racine fraîche renferme également une résine signalée par TROMMSDORF, un alcaloïde, la *chatinine*, signalé par WORLIZEWSKI et étudié par CHEVALIER, un glucoside signalé par HÉRISSEY, et également étudié par CHEVALIER.

Pendant la dessiccation de la plante, sous l'influence d'une oxydase très active, ces divers constituants subissent des modifications importantes. Tout d'abord, les éthers des bornéols sont saponifiés, et par suite de la mise en liberté des acides, l'odeur de la racine change complètement; le glucoside est partiellement dédoublé, et l'alcaloïde volatil disparaît en partie.

Ces transformations déterminent des modifications importantes des propriétés pharmacodynamiques de la drogue et lui font perdre une grande partie de son activité.

Préparations galéniques de valériane. — Jusqu'ici, le fait avait été constaté, mais était resté inexpliqué, et les auteurs anciens préconisaient de préférence l'emploi des préparations de racines fraîches et, en particulier, l'alcoolature de racine de valériane qui, seule, constituait la seule préparation rationnelle de cette drogue. Malheureusement, l'alcoolature de valériane ne peut guère être utilisée en raison de la quantité d'alcool que l'on est obligé d'ingérer et dont l'emploi se trouve d'ordinaire contre-indiqué dans les divers cas où la valériane est prescrite.

Nous basant sur les recherches de POUCHET et CHEVALIER, et les remarques de BRISSEMORET, nous avons fabriqué, sous le nom d'Energétène de valériane, un suc de valériane fraîche, préparé à l'abri de l'air, sans le secours de la chaleur, par l'action de dissolvants neutres appropriés de façon à assurer sa conservation indéfinie.

Ce suc de valériane est obtenu avec des valérianes cultivées et sélectionnées spécialement pour nous, de manière à augmenter à la fois leur teneur en essence et en alcaloïde.

Cet énergétène de valériane se présente sous la forme d'un liquide coloré en brun, possédant une légère odeur éthérée et

poivrée, et un goût aromatique non désagréable. 1 gr. de ce suc correspond à 1 gr. de racine fraîche et en contient la totalité des principes actifs non modifiés, comme le prouvent les recherches chimiques et physiologiques opérées avec ce produit.

L'Energétène de valériane renferme à la fois l'essence à l'état soluble, le glucoside et l'alcaloïde, les albuminoïdes, les pigments, l'oxydase et les sels minéraux contenus dans la racine, tels qu'ils se trouvent dans cette racine, à l'état vitalisé, comme l'a dit CARLES, ce qui n'existe pas dans les autres préparations galéniques, quelles qu'elles soient.

L'introduction dans la thérapeutique de l'Energétène de valériane a contribué à réhabiliter cette drogue qui était fort délaissée des praticiens, parce que les diverses préparations galéniques et les valérianates qu'ils employaient ne leur donnaient que des résultats médiocres et incertains et incommodaient les malades par leur odeur désagréable.

Inactivité des valérianates. — G. POUCHET a dit, et l'expérience a confirmé, que *toute préparation de valériane qui dégage une forte odeur d'acide valérianique peut être considérée comme inactive.* Les éthers du bornéol, en particulier l'éther valérianique du bornéol, sont des antispasmodiques énergiques, mais ils se dédoublent rapidement, et le bornéol mis en liberté devient presque inactif.

Quant à l'acide valérianique, malgré son odeur, il n'est nullement un sédatif du système nerveux ; c'est, au contraire, comme tous les acides de cette série, un excitant bulbo-médullaire. Du reste, c'est toujours à l'état de sel que l'acide valérianique est prescrit, et on prend soin de le conjuguer avec des bases actives comme l'ammoniaque, le zinc, qui possèdent des propriétés nervines. Malgré cela, l'effet produit est faible, sinon même nul, comme l'avait montré RABUTEAU :

« L'ingestion du valérianate d'ammoniaque n'a produit chez moi aucun effet appréciable; les choses se sont passées comme si j'avais bu un verre d'eau, je n'ai remarqué ni augmentation, ni diminution de l'appétit, ni accélération, ni ralentissement de la circulation. J'ai néanmoins la conviction que si l'on continuait l'usage du médicament, on obtiendrait des résultats analogues à ceux que produit le sesquicarbonate d'ammoniaque. » (*Traité élémentaire de Thérapeutique et de Pharmacologie*, p. 310).

Pouchet est absolument du même avis et, résumant les travaux antérieurs, il s'exprime ainsi :

« J'insiste sur ce point, depuis longtemps démontré par l'expérience, que l'acide valérianique et les valérianates sont complètement dépourvus de toute action antispasmodique et n'ont d'autre influence que celle exercée par les acides de la série grasse dont les sels se combinent dans l'économie, et donnent facilement naissance à un bicarbonate alcalin.

« En dehors du valérianate d'ammoniaque qui possède une *action stimulante diffusible* par son ammoniaque, les autres valérianates sont des médicaments sans action pharmacodynamique vraie, agissant d'une façon purement propulsive et psychique, en raison de leur odeur particulière, répugnante et l'idée préconçue que le public s'en fait. »

Action physiologique de la valériane. — Longtemps on a discuté sur l'action physiologique de la valériane, et ce n'est que dans ces dernières années que les travaux de Pouchet et Chevalier ont montré qu'il fallait faire une différenciation très nette entre les propriétés pharmacodynamiques de la plante sèche et celles de la plante fraîche, et que cette dernière devait ses propriétés thérapeutiques à l'action combinée des éthers contenus dans l'essence et de l'alcaloïde volatil qu'elle contient.

Leurs premières recherches sur l'action physiologique de l'essence de valériane, à laquelle la racine doit une partie de ses propriétés thérapeutiques, ont, en effet, montré que les éthers du bornéol, facilement altérables et décomposés dans les préparations de plantes sèches, possèdent une action efficace sur le système nerveux, mais que le suc de valériane, en raison de sa puissante action physiologique, doit nécessairement renfermer, en outre des substances connues à cette époque, *un ou plusieurs corps actifs par eux-mêmes, ou susceptibles d'exalter l'action pharmacodynamique des éthers du bornéol.* En effet, la quantité de ces éthers, contenue dans les deux à trois cuillerées à café nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique, serait totalement insuffisante pour provoquer l'action sédative obtenue sur le système nerveux.

Chevalier a confirmé cette hypothèse et a pu isoler de la valériane un alcaloïde volatil et un glucoside qui se conduisent comme des dépresseurs énergiques du système nerveux tout entier, et spécialement du bulbe et de la moelle allongée, et dont l'activité pharmacodynamique permet d'interpréter l'action

exercée par le suc de valériane sur le système nerveux, sur les muscles et sur l'appareil cardiovasculaire.

L'expérimentation comparée du suc de valériane frais, qui constitue l'Energétène de valériane et de l'alcaloïde isolé par CHEVALIER, montre la part importante qu'il faut attribuer à ce dernier corps dans la production des effets sédatifs et l'action cardio-vasculaire exercée par cette préparation; elle explique la différence considérable d'activité thérapeutique qui existe entre l'Energétène de valériane et les autres préparations de valériane.

L'action physiologique de l'Energétène de valériane se traduit, à doses faibles, par une période d'hyperexcitabilité psychique et motrice; au contraire, à dose thérapeutique, il agit comme un *antispasmodique* et un *sédatif du système nerveux central*.

Cette action dépressive se fait également sentir sur le système musculaire, et a été mise en évidence par les expériences de FÉRÉ.

L'Energétène de valériane possède, en outre, une *action tonicardiaque* et détermine des phénomènes de ralentissement et de régularisation des battements du cœur, avec augmentation de l'énergie systolique et de l'amplitude diastolique. Il possède également une légère action diurétique.

Les tracés cardiaques, pris sur la grenouille, montrent nettement cet ensemble de phénomènes qui reproduisent, atténuée, l'action de l'alcaloïde.

De même l'examen des modifications du rythme cardiaque et de la pression sanguine, chez les chiens, après injection intraveineuse d'énergétène de valériane, met en évidence le ralentissement des battements cardiaques, l'augmentation de leur énergie et l'abaissement de la tension sanguine que CHEVALIER a signalés dans son étude sur l'action physiologique de la chatinine. Tous ces faits ont été confirmés par KIONKA.

Ces phénomènes sont fort différents de ceux observés par CHEVALIER et LEGRAS dans leur étude sur le bornéol et les éthers du bornéol. Ces auteurs ont obtenu, au contraire, avec des doses thérapeutiques de ces substances, une accélération des battements cardiaques et une augmentation de la pression sanguine.

Ils ont de même constaté que l'action exercée sur le système nerveux central par les éthers du bornéol est assez dissemblable de celle exercée par la valériane fraîche. Les effets de

ces éthers se rapprochent beaucoup de ceux du camphre; comme lui, ils déterminent tout d'abord une action excitante bulbo-médullaire, qui retentit sur la circulation, tandis que l'alcaloïde détermine d'emblée la sédation, sans période d'excitation préalable.

Ces diverses constatations montrent donc que l'Energétène de valériane réalise un médicament totalement différent des autres préparations de valériane et possède la totalité de l'activité thérapeutique de la plante fraîche.

Sa toxicité est presque nulle, son absorption rapide, et *il ne produit aucun des effets irritants constatés à la suite de l'emploi des éthers du bornéol.*

Emploi thérapeutique. — Les observations cliniques ont pleinement confirmé les conclusions thérapeutiques que l'on pouvait déduire des recherches physiologiques de ces différents expérimentateurs, et établissent nettement que l'Energétène de valériane possède des effets véritablement sédatifs, qui permettent de le prescrire avec avantage dans tous les états nerveux, même accompagnés de spasmes ou d'hyperesthésie sensorielle. Il agit, en effet, dans ces derniers cas, comme un merveilleux sédatif et comme un véritable analgésique.

Aussi, le professeur Pouchet a-t-il pu dire dans son *Précis de Pharmacologie et de Matière médicale* (page 471) : « En résumé le suc de valériane possède des propriétés pharmacodynamiques fort différentes de celles des diverses préparations de valériane, des valérianates, de l'essence de valériane et des éthers du bornéol.

« Il semble agir, à la fois, comme *stimulant des centres nerveux supérieurs affaiblis*, comme *dépresseur de l'excitabilité réflexe exagérée*, comme *modérateur de l'excitabilité et du pouvoir contractile musculaire*, après une période très passagère de stimulation, enfin, comme *améliorant de la nutrition de la cellule nerveuse*, en facilitant l'expulsion des déchets. »

L'Energétène de valériane a véritablement réhabilité la valériane fraîche, et avec cette seule préparation on a retrouvé son action *antiépileptique*, signalée par Columna et les auteurs anciens.

Féré et Bourneville l'utilisent avec succès dans cette affection et, sous son influence seule, sans administration de bromures, les *épileptiques* voient diminuer ou même disparaître complètement leurs crises. Pour obtenir ce résultat, il faut

administrer l'Energétène de valériane à la dose de 3 à 5 cuillerées à café par jour.

Dans la thèse de Parent, 1905, on trouve relatées un certain nombre d'observations d'*hystéro-épilepsie* et *hystérie*, soignées à la Salpêtrière dans le service du Dr Raymond, et guéries par l'emploi de ce médicament. C'est l'antispasmodique type, qu'il s'agisse soit de grandes convulsions musculaires, soit de spasmes localisés, et il rend de grands services aussi bien dans les *convulsions de l'enfance* que dans les cas de spasme de l'*œsophage*, de *rétrécissement spasmodique du pylore*, de *contractures*, etc.

C'est, par excellence, le médicament du *nervosisme*, de la *neurasthénie* et de toutes ses manifestations (irritabilité, tremblements, migraines, vapeurs, attaques de nerfs, névralgies, dépression psychique) si bien étudiées par Maurice de Fleury.

L'Energétène de valériane n'est pas un *hypnotique* au sens propre du mot, mais, en raison de ses propriétés sédatives et analgésiques, on l'emploie avec le plus grand succès dans les cas d'*insomnie nerveuse par idée fixe*, par irritabilité ou faiblesse nerveuse.

Son administration est à la fois plus efficace et beaucoup plus inoffensive que celle des préparations de chloral, de sulfonal ou autres similaires.

Chez les enfants, c'est l'hypnotique de choix.

Cette action sédative peut être également utilisée avec avantage dans la *chorée*, les *tics*, et dans tous les états d'*irritabilité mentale* et d'*excitation cérébrale.*

Féré et Alb. Robin l'ont utilisée avec succès pour calmer les *crises d'angoisse* et les *phobies si fréquentes* chez les *neurasthéniques* et dans les états *mélancoliques.*

En raison de son action sédative cardio-vasculaire signalée par Pouchet et Chevalier, l'Energétène de valériane modifie et fait cesser rapidement les palpitations, la tachycardie, les intermittences et l'angoisse précordiale dues à des troubles de l'innervation cardiaque d'ordinaire peu graves, mais fréquents surtout chez les anémiques et chez les femmes, soit au moment de la *puberté* , soit à l'époque de la *ménopause* (Huchard).

Dans ce dernier état, il dissipe les migraines, calme les palpitations et les bouffées de chaleur, apaise l'énervement et atténue les hémorragies.

Enfin, c'est un précieux modificateur de la nutrition dans les cas de *diabète* et de *phosphaturie*. Sous l'influence de la médi-

cation par l'Énergétène de valériane, on constate rapidement une amélioration des échanges, qui se traduit par une diminution des éliminations azotées. En même temps, le sucre est éliminé en moindre quantité, le volume de l'urine excrétée diminue et la soif des malades s'atténue considérablement. C'est le médicament de choix à employer dans les *polyuries* diabétiques ou nerveuses.

Ces résultats, anciennement énoncés par RAYER et TOUSSEAU, ont été confirmés par DUJARDIN-BEAUMETZ et ALB. ROBIN; mais, pour obtenir un résultat, il faut administrer l'Énergétène à doses convenables : 5 à 6 cuillerées à café pendant quelques jours consécutifs.

Mode d'administration et doses. — L'Energétène de valériane s'administre, dans la plupart des cas, à la dose de 1 à 2 cuillerées à café diluées dans un peu d'eau sucrée ou non.

Pour obtenir une action sédative nette et durable chez les nerveux, il faut prescrire 2 à 3 cuillerées à café, à prendre en une fois, le soir, avant de se coucher. L'administration du médicament doit être continuée pendant plusieurs jours consécutifs.

L'Energétène de valériane est la seule préparation rationnelle de cette plante. Il est toujours actif, non toxique, et facile à administrer à tous en raison de son odeur agréable et non nauséabonde, comme celle des valérianates.

Il ne renferme ni acide valérianique ni ammoniaque libres ou combinés entre eux.

Ces diverses propriétés en font l'*antispasmodique par excellence*, et les neurologistes et les médecins qui soignent spécialement les femmes et les enfants, le prescrivent de préférence à toutes les anciennes préparations et aux divers médicaments synthétiques similaires.

Le professeur TABUTEAU confirme le fait et, dans sa thèse (Paris, 1900) sur les *Préparations galéniques de plantes fraîches* (p. 33), dit : « L'énergétène de valériane a une action incontestée et tend de plus en plus à se substituer complètement aux préparations désuètes de valériane desséchée. »

Énergétène de marrons d'Inde.

(*Æsculus Hippocastanum* L.)

Le marron d'Inde a été introduit en thérapeutique depuis quelques années seulement par Artault de Vevey qui, dans une communication à l'Académie de Médecine (7 janvier 1896), a signalé ses propriétés thérapeutiques dans le traitement des hémorroïdes. Déjà, avant lui, Genevoix avait employé l'huile retirée des semences du marronnier comme analgésique et résolutif, dans les mêmes cas, et avait obtenu de bons résultats.

Depuis, l'expérience a montré que ce médicament agit sur le système veineux tout entier et que son action toni-vasculaire s'exerce sur les varices de toutes sortes; aussi, l'emploi des préparations de marrons d'Inde s'est-il diffusé considérablement.

Composition chimique. — La composition chimique du marron d'Inde a fait l'objet d'un certain nombre de travaux qui mériteraient d'être repris sur certains points. Dans les cotylédons charnus blancs-jaunâtres on a reconnu, depuis longtemps, la présence de composés glucosidiques facilement dédoublables et auxquels les différents auteurs ont donné des noms différents.

Fremy, le premier, a isolé un glucoside qu'il a appelé *saponine* et que Rochleder a dénommé *aphrodescine* $C^{52}H^{82}H^{23}$; ce dernier auteur désigne sous le nom d'*argyrescine* $C^{27}H^{42}O^{12}$ un autre glucoside amer. D'après Van Rijn, ces deux substances seraient très voisines l'une de l'autre : la première, serait l'éther butyrique de l'acide esculique $C^{24}H^{40}O^{12}$; l'autre, l'éther propionique de ce même acide.

Ces deux substances, par hydrolyse, donnent naissance à un sucre et à de l'*argyrescétine*. Masson, dans une étude récente, vient de compliquer la question en confondant ces glucosides sous une même dénomination de *saponoïdes*, et en les regardant comme des mélanges d'acide esculique et d'esculates alcalins.

Quoi qu'il en soit, ils possèdent les réactions chimiques et physiologiques des glucosides qu'on a désignés sous le nom générique de *saponines*, et Schultz, qui les a expérimentés dans le laboratoire de Kobert, les regarde comme les véritables principes actifs du marron d'Inde.

Le périsperme renferme, à côté d'une petite quantité d'un autre glucoside, l'*esculine*, qui se rencontre en plus grande proportion dans l'écorce, et de l'*acide escvlitannique*; mais, il n'y a pas lieu de faire état de ces substances, l'écorce des semences étant d'ordinaire rejetée pour l'obtention des diverses préparations de marrons d'Inde.

Wehmer signale la présence d'une *oxydase*, dont la présence explique pourquoi Artault de Vevey n'avait pu obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants qu'avec des alcoolatures convenablement préparées.

Ces alcoolatures, comme l'a démontré Joanin, présentent elles-mêmes une grande variabilité d'activité physiologique : de plus, elles se conservent mal, noircissent à l'air et perdent beaucoup de leur activité en vieillissant ; aussi, avons-nous pensé à préparer l'Energétène de marrons d'Inde qui constitue la seule préparation galénique capable de conserver l'activité primitive que la drogue possède à l'état frais.

Cet Energétène, préparé à l'abri de l'air, sans le secours de la chaleur, au moyen de dissolvants neutres, renferme tous les principes actifs des marrons d'Inde à l'état où ils sont contenus dans la plante fraîche.

Son activité est soigneusement contrôlée par le dosage chimique des glucosides et par le titrage physiologique de leur pouvoir pharmacodynamique. Il représente donc la préparation de choix, qui doit être substituée aux teintures et alcoolatures d'activité variable.

Propriétés pharmacodynamiques. — Artault de Vevey a constaté que le marron d'Inde agit comme un vasoconstricteur périphérique, mais que cette action tonivasculaire est lente à se produire et que le premier effet se traduit par une analgésie présentant une électivité spéciale dans les cas de douleurs provoquées par une dilatation veineuse exagérée dans les tissus richement vascularisés.

Cette action vasoconstrictive et cette analgésie constituent les caractéristiques physiologiques des saponines qui, toutes, localement, provoquent ces phénomènes lorsqu'elles ne possèdent pas un pouvoir irritant prononcé. Ils avaient été signalés par Schultz, qui n'y avait pas attaché d'intérêt.

De nombreuses recherches effectuées chez les animaux nous ont permis de contrôler l'activité des saponines du marron d'Inde; les tracés cardiaques pris sur les animaux montrent

nettement la similitude de leur action toni-cardiaque avec celle des autres saponines des Sapindacées, dont elles sont voisines.

Au point de vue thérapeutique, il n'y a pas lieu de faire état de cette action qui ne se produit qu'avec des doses toxiques.

De même, les glucosides des marrons d'Inde possèdent un pouvoir hémolytique marqué qui contre-indique leur emploi en injections hypodermiques, mais que nous avons soigneusement étudié, car, d'après JOANIN, la détermination du pouvoir hémolytique des préparations de marrons d'Inde permet de titrer très exactement leur activité.

Emploi thérapeutique. — C'est surtout dans le traitement des *hémorroïdes* que le marron d'Inde a donné les résultats les plus remarquables.

Il agit, tout d'abord, très rapidement sur l'élément douleur, puis, modifie ultérieurement la turgescence des dilatations veineuses et, finalement, par un traitement prolongé, finit par les faire disparaître ou tout au moins par les diminuer considérablement.

C'est surtout dans les cas d'hémorroïdes arthritiques qui sont, le plus souvent, procidentes, douloureuses et saignent lorsque le malade va à la garde-robe, que l'on observe des résultats rapides. Il faut, bien entendu, modifier la cause originelle de l'hémorroïde, soigner l'état général et la constipation qui provoque l'éclosion des crises.

ARTAULT a signalé également les bons effets du marron d'Inde sur les hémorroïdes internes et cachées. Les résultats sont bien supérieurs à ceux obtenus avec les autres médicaments, qui ne donnent que des rémissions passagères au bout d'un temps plus ou moins long de traitement ou de régime.

D'après le même auteur, le marron d'Inde agit également sur les *varices*; mais, dans ce cas, l'action est plus lente à se manifester et on ne peut compter sur une amélioration certaine qu'après un traitement *prolongé*. Cependant, au bout de quelques jours d'administration suivie, on voit, le plus souvent, s'atténuer la sensation de lourdeur et de tension si pénible pour les malades, et les œdèmes, lorsqu'ils existent, ont tendance à rétrocéder. On a publié des cas de guérison durable à la suite d'un traitement suivi régulièrement pendant deux mois.

Ces mêmes phénomènes se constatent également dans les cas

de *phlébites*, dont la douleur est rapidement calmée et dont la résolution est accélérée.

Chez les *variqueux* chroniques et dans les cas d'ulcères variqueux, Artault recommande l'emploi externe de compresses humectées avec une préparation de marrons d'Inde, concurremment avec l'usage interne.

Le marron d'Inde est également employé utilement dans les cas d'hémoptysies, dans des varices de la trachée et dans certaines formes d'hémoptysies par congestion passive et stase sanguine, accompagnées de splénisation.

L'Energétène de marrons d'Inde s'emploie d'ordinaire à la dose d'*une cuillerée à café par jour*, diluée dans un peu d'eau, à prendre en deux ou trois fois dans la journée.

Dans les cas de poussées hémorroïdaires, il faut élever les doses à deux ou trois cuillerées, suivant l'intensité de la douleur et le volume des tumeurs, puis, diminuer au fur et à mesure que la sédation est obtenue.

Énergétène de gui.

Les auteurs anciens Mathiole, Paracelse, Bayle, Cartheuser, Van Swieten, s'accordaient pour attribuer au gui des propriétés antispasmodiques remarquables et l'utilisaient avec succès contre les hémorragies et les hémoptysies. On employait alors la plante fraîche. Plus tard, on utilisa surtout la plante sèche, les effets thérapeutiques devinrent nuls et la drogue tomba dans l'oubli. Les travaux de Gaultier et de Chevalier sur la composition et l'action physiologique du gui frais, confirmés par de nombreux travaux cliniques, ont élucidé le mécanisme de l'action thérapeutique de cette drogue qui, à l'heure actuelle, est universellement considérée comme un hypotenseur fidèle, actif, peu toxique, et est utilisée avec succès dans le traitement de l'artériosclérose et des accidents de l'hypertension sanguine.

Composition chimique. — Le gui (*Viscum album*) doit ses propriétés hypotensives et diurétiques à un certain nombre de substances sur lesquelles Chevalier a attiré l'attention.

Opérant sur la plante fraîche, cet auteur a pu isoler, à côté des albumines végétales, un *alcaloïde volatil*, une *matière résineuse* drastique, et deux *glucosides* de la famille des *saponines*,

auxquels il attribue le pouvoir hypotenseur du gui. On y trouve, en outre, une *oxydase* très énergique, de l'*inosite* isolée par TANRET et un acide particulier dénommé *acide viscique* par PAWLESKY.

Sous l'influence de la fermentation, la tige donne naissance à une matière glutineuse, la *glu*, qui avait été étudiée par PERSONNE et REITSCH ; ils en retirèrent la *viscine* et la *viscachoutine*, dérivés des hydrocarbures, dénués de propriétés physiologiques.

Propriétés pharmacodynamiques. — Parmi ces diverses substances, seuls l'alcaloïde, mais surtout les glucosides, intéressent le médecin et ce sont eux qui constituent les principes actifs réels de la drogue.

L'alcaloïde volatil y est contenu en petite quantité et ne joue qu'un rôle accessoire, pour ainsi dire antagoniste de celui des glucosides. C'est un excitant bulbo-médullaire, par conséquent un hypertenseur, mais c'est également un excitant des diverses sécrétions et en particulier de la sécrétion urinaire.

Les glucosides sont, au contraire, des dépresseurs bulbo-médullaires ; ils diminuent la tension sanguine, d'une part, par action parésiante centrale, d'autre part, en raison de leur action périphérique sur les vasomoteurs et les muscles des artérioles, déterminant par ce double mécanisme une vaso-dilatation de longue durée.

CHEVALIER, dans une récente communication, a mis en évidence quelques-unes des propriétés de ces substances qui doivent guider le praticien pour l'administration et le choix des préparations de gui. Il a tout d'abord montré que ces deux glucosides étaient facilement altérables et que les divers traitements chimiques leur faisaient rapidement perdre leur activité pharmacodynamique.

Ils sont particulièrement sensibles à l'action de la chaleur et la dessiccation de la plante elle-même les modifie assez pour amener une diminution importante de l'activité des préparations galéniques obtenues avec les plantes sèches.

CHEVALIER a, enfin, signalé l'insolubilité de ces glucosides dans l'alcool.

Etant donnée leur altérabilité au contact des agents chimiques, il faut renoncer à l'espoir de les employer en thérapeutique à l'état pur.

Parmi les préparations galéniques, les alcoolatures et les

teintures sont inactives; seul l'extrait aqueux peut constituer une préparation convenable, et encore, à la condition d'être préparé à basse température et avec des précautions multiples pour éviter une oxydation, qui n'épargne pas même, dans ces conditions, l'inosite.

L'Energétène constitue donc, *a priori*, la préparation de choix pour cette drogue; nous nous sommes donc mis à l'œuvre, et, après de nombreuses recherches nécessitées par la difficulté de traitement, nous sommes arrivés à obtenir un suc de gui frais qui renferme tous les principes actifs à l'état où ils sont contenus dans la plante fraîche. Ce suc est préparé à l'abri de l'air, sans le secours de la chaleur, au moyen de dissolvants neutres. Il correspond à son poids de plante fraîche.

L'étude pharmacodynamique du gui fut faite d'abord par R. Gaultier, au laboratoire du professeur Gréhant, puis continuée par Gaultier et Chevalier, dans le laboratoire du professeur Pouchet. Ces auteurs ont montré que le gui est relativement peu toxique et peu irritant. C'est seulement avec de fortes doses qu'on voit se manifester des troubles marqués du système nerveux central, se traduisant par de la paraplégie, puis, par de la paralysie motrice et sensitive, avec persistance des mouvements respiratoires et des réflexes.

Son action est surtout sensible sur l'appareil circulatoire. Chez les animaux à sang froid, on voit se produire du ralentissement des battements cardiaques, qui augmentent fortement d'énergie, puis, on constate un dédoublement diastolique très net et quelquefois même systolique. La mort survient par arrêt du cœur en systole, précédé de pauses et d'irrégularités.

Chez les animaux à sang chaud, l'injection intraveineuse détermine un abaissement rapide et progressif de la tension sanguine, variable suivant la dose injectée. Cette chute de la pression sanguine persiste pendant un certain temps, puis elle remonte lentement, progressivement, pour ne regagner la normale qu'au bout de quarante-cinq minutes (minimum) à deux heures et demie (maximum).

Pendant le temps que la pression reste basse, la respiration est régulière, légèrement accélérée, et, pendant la réascension, on voit s'établir de belles courbes de Traube-Hering.

Les diverses expériences de ces auteurs montrent que la diminution de la tension sanguine est due en presque totalité à une action centrale exercée sur le système vasomoteur. La diminution de l'excitabilité du pneumogastrique, l'antago-

nisme existant entre cette substance et les convulsivants bulbo-médullaires, la persistance de l'action de l'adrénaline injectée simultanément chez le même animal démontrent, en effet, cette action centrale.

Ces différents faits viennent d'être confirmés et complétés dans un remarquable travail de Fubini et Antonini, exécuté dans le laboratoire du professeur Giacosa sur le suc frais de gui.

En dehors de cette action sur le système nerveux et sur l'appareil circulatoire, le gui détermine, comme l'a montré Chevalier, une action excitante sur les sécrétions et spécialement sur la sécrétion rénale. Cette diurèse est surtout due à l'action des glucosides, elle est d'autant plus intéressante à considérer que la plupart des hypotenseurs actuellement employés n'exercent aucune action de ce genre sur le rein. Elle s'accompagne toujours d'une décharge de chlorure de sodium et provoque la résolution des *œdèmes*.

A doses thérapeutiques, on ne constate pas d'action irritante sur l'appareil gastro-intestinal et ce n'est qu'avec de fortes doses que l'on voit s'établir de la diarrhée. L'apparition de ce phénomène sera, par conséquent, l'indice de la limite de la tolérance de l'individu pour le médicament.

Emploi thérapeutique. — L'Energétène de gui *réalisant, par un mécanisme physiologique, l'hypotension chez les hypertendus*, est le médicament de choix à employer chez les *artérioscléreux*, les *athéromateux* et les *goutteux*. Son emploi est indiqué dans les cas de présclérose, dans la dyspnée toxi-alimentaire et les cardiopathies artérielles, car non seulement il abaisse la tension sanguine, mais, grâce à l'inosite qu'il contient, il renforce, comme l'ont montré Brissemoret et Chevalier, l'énergie du cœur, ainsi que le prouve l'accélération de son rythme.

Chez les cardiaques et les artérioscléreux, il faut administrer l'Energétène de gui à la dose de LXXX à C gouttes par doses fractionnées dans la journée, pour provoquer la chute de la tension sanguine, puis continuer les jours suivants avec des doses moindres, pour obtenir un relâchement durable du spasme artériel (Bonhomme, Lestrat).

Comme l'ont montré Fedeli, Deguy et Huchard, Lebreton-Oliveau, Williamson, le gui peut être considéré comme le meilleur des *antialbuminuriques* et son emploi prolongé, à doses moyennes, fait diminuer ou même cesser complètement l'albumine dans les cas de *néphrites* et dans l'*éclampsie*.

Les observations de Gaultier, de Vacher, de Bonhomme, montrent que son administration fait cesser rapidement les *hémoptysies des tuberculeux.*

De même, les *épistaxis de la puberté* et les *troubles hémorragiques et nerveux de la ménopause* sont amendés après l'emploi de l'Energétène de gui.

Les préparations de gui s'éliminent rapidement, il faut les administrer par doses fractionnées dans la journée, pour maintenir l'organisme le plus possible sous l'influence de la drogue. D'emblée, il faut donc prescrire une dose forte, LXXX à C gouttes d'Energétène de gui, pour faire fléchir la tension, puis descendre progressivement à XL-LX gouttes, continuées pendant au moins quinze jours.

Énergétène de digitale.

« La digitale, arme la plus puissante de l'arsenal thérapeutique, est et restera le grand remède du cœur, et, sans elle, la cardiothérapie ne serait pas. » Telle est l'appréciation de Huchard sur ce médicament, traduisant d'une façon magistrale l'opinion de la plupart des thérapeutes qui, malgré la multiplicité des divers toni-cardiaques, recourent invariablement à la digitale toutes les fois qu'ils se trouvent dans l'obligation de donner un coup de fouet, de soutenir un cœur défaillant ou arythmique.

Depuis Beau, qui l'appelait le quinquina du cœur, jusqu'à Potain et François-Franck, qui élucidèrent si parfaitement le mécanisme de son action pharmacodynamique, tous les grands cliniciens français, Trousseau, Constantin Paul, Vulpian, Hirtz, Merklen, se sont efforcés d'en déterminer les effets thérapeutiques et d'en préciser les indications dans les différentes cardiopathies. Malgré l'isolement et l'obtention à l'état pur des différents principes actifs de la digitale, ils ont employé des préparations galéniques de préférence à la digitaline cristallisée chloroformique, sauf dans des circonstances à l'heure actuelle bien définies.

Digitaline et préparations galéniques de digitale. — La *digitaline* cristallisée ne doit être employée que lorsqu'on est obligé par les circonstances d'obtenir une action rapide, pour ainsi dire brutale, afin de faire cesser des accidents qui pourraient se terminer par une issue fatale, mais toutes les fois que

des phénomènes d'asystolie graves ne réclament pas une intervention thérapeutique immédiate, on a recours de préférence aux préparations galéniques de digitale qui restent, malgré tout, l'arme de choix entre les mains du praticien.

Leur action thérapeutique est plus lente à se produire, mais elle est progressive, plus profonde, plus durable, et, non seulement on arrive à déterminer la sédation et la régularisation du cœur, mais en même temps que s'exerce l'action toni-cardiaque de la digitale, on constate son action *diurétique*, toute particulière, constante, tandis que la digitaline ne produit cet effet que dans certains cas tout à fait déterminés, lorsque le malade présente des œdèmes ou de l'ascite.

Les récentes recherches pharmacodynamiques de l'école française ont attiré l'attention des praticiens sur ces différences capitales entre l'action de la digitaline et celle des préparations galéniques de digitale, mais elles ont montré aussi l'inconstance de l'action thérapeutique de ces dernières, en raison des modifications physico-chimiques que subissent les principes actifs de la digitale pendant sa dessiccation et lors de sa conservation à l'état sec.

Brissemoret et Joanin, les premiers, ont signalé dans la digitale fraîche la présence d'une *oxydase* qui transforme et détruit rapidement la digitaline et les autres glucosides de cette plante, si bien que, comme l'ont constaté ultérieurement Huchard, Focke, Dietrich, Zigenbein, Pouchet, au bout de quelques mois, les feuilles sèches de digitale *arrivent à perdre la moitié et même les trois quarts de leur action thérapeutique* et les infusions ou les macérations faites avec ces feuilles sèches, même conservées soigneusement, deviennent peu actives ou même presque totalement inactives. C'est pour cette raison que ces différents auteurs réclament le titrage physiologique des diverses préparations de digitale.

Poussant plus loin ces investigations, Chevalier a montré que, dans la digitale, les principes actifs se trouvent dans la plante fraîche à l'état soluble et colloïdal, et qu'il est avantageux d'employer les préparations de plante fraîche pour obtenir le maximum d'action thérapeutique. Cet auteur, dans une discussion récente à la Société de Thérapeutique (26 janvier 1910), a insisté, avec le professeur Perrot, sur l'importance qu'il faut attacher à cet état colloïdal.

Titrage physiologique. — C'est en nous basant sur ces différentes études expérimentales que nous avons préparé l'Energétène de digitale, préparation galénique représentant la totalité des principes actifs dans l'état où ils se trouvent dans la plante fraîche, de conservation parfaite, d'activité pharmacodynamique et thérapeutique toujours égale.

Son mode de préparation lui assure une conservation indéfinie, son titrage chimique et physiologique donne toute sécurité au praticien.

Depuis plusieurs années, l'Energétène de digitale est employé dans les hôpitaux de Paris et un certain nombre de communications ont été faites sur les résultats thérapeutiques obtenus à la suite de son emploi. Dernièrement enfin, cette préparation a été l'objet d'un contrôle chimique et physiologique à la Faculté de Montpellier.

Dans sa remarquable thèse de doctorat, sur l'*Action pharmaco-chimique comparée de la digitale sauvage, la digitale cultivée et les digitalines*, M. E. Dejean a eu l'occasion de contrôler le titrage de l'Énergétène de digitale.

Dosant la digitaline, il a trouvé pour 100 cm^3 0 gr. 0346, alors que nous indiquions 0 gr. 035.

Pratiquant l'examen complet de notre préparation, il a décelé à côté de la digitaline, la digitaléine, la digitonine, il a constaté la présence d'albumines, la réaction des oxydases, l'absence de chlorophylle (p. 141) ; ce sont bien là les caractéristiques d'une préparation de plante fraîche ayant conservé tous ses constituants sans aucune altération.

L'expérimentation physiologique sur le lapin a permis au même auteur de voir évoluer aux doses indiquées la symptomatologie de l'intoxication digitalinique, avec cependant, en plus, l'apparition de *la diurèse qui ne se produit qu'avec l'Energétène.*

Cette action diurétique de l'Energétène est due à la digitonine et vraisemblablement, pour une part, à la présence de la *lutéoline* dont Brissemoret a indiqué l'action pharmacodynamique.

Du reste, le dosage physiologique de l'Energétène de digitale, tel que nous le pratiquons sur le cœur de grenouille, nous permet de garantir l'activité pharmacodynamique de cette préparation; les diverses phases de l'action médicamenteuse, le ralentissement des battements cardiaques, l'augmentation de leur énergie, la période d'arythmie, l'établissement des systoles bigéminées de la période terminale, la mort en sys-

tole se produisant régulièrement, en un temps donné, pour une même dose injectée, constituent la preuve la plus évidente de la constance de son action pharmacodynamique.

Emploi thérapeutique. — En conséquence, l'Energétène de digitale *devra être employé aux lieu et place de l'infusion ou de la macération de feuilles de digitale* et, en général, de toutes les autres préparations galéniques de cette plante et même de la digitaline, lorsqu'on n'a pas besoin d'obtenir un effet immédiat.

L'Energétène de digitale est un cardiotonique et un diurétique vrai, il agit même lorsque la digitaline est impuissante et son action se prolonge toujours pendant plus longtemps.

Son emploi sera souvent recommandé dans les cardiopathies chroniques où, comme l'a fort bien dit Huchard, il faut maintenir le cœur sous l'influence de doses faibles et prolongées de digitale.

Les indications de son emploi sont trop connues pour que nous y insistions, mais c'est surtout dans les cardiopathies avec lésions rénales qu'il présentera un avantage marqué sur toutes les autres préparations digitaliques, en raison de son action sur le rein.

Mode d'administration et doses. — L'Energétène de digitale, *chimiquement et physiologiquement titré, correspond comme activité, par centimètre cube, ou XXXVI gouttes, à trois dixièmes et demi de milligramme de digitaline.*

En raison de son activité, il se prescrit à la dose de X à XXX gouttes par jour, fractionnées dans la journée, pendant trois à quatre jours consécutifs.

Pendant les jours suivants, on ordonnera l'*Energétène de muguet ou de genêt*, suivant les cas, pour reprendre la médication primitive au bout de huit à dix jours.

Hyposystolie. X à XV gouttes pendant quatre à cinq jours. Interrompre huit à quinze jours, puis reprendre.

Rétrécissement mitral, contre la dyspnée. X à XX gouttes trois à quatre jours de suite tous les quinze jours.

Endocardite et péricardite. X à XV gouttes pendant deux à cinq jours.

Palpitations et tachycardie. V à VI gouttes pendant huit jours.

Asthme cardiaque, dyspnée, liés aux cardiopathies organiques. XV à XX gouttes pendant deux à trois jours.

ARTÉRIOSCLÉROSE avec NÉPHROSCLÉROSE et bruit de galop. Comme tonique et diurétique. V à X gouttes pendant huit jours.

GRIPPE, PNEUMONIE, PLEURÉSIE, RHUMATISME ARTICULAIRE. Comme tonimyocardique et surtout comme diurétique. V à XV gouttes pendant quatre à cinq jours.

Énergétène de muguet.

Le muguet (*Convallaria Maïalis* L.,) doit ses propriétés thérapeutiques à la présence dans les feuilles et les fleurs de deux glucosides : la *convallamarine* et la *convallarine*. La première est un tonicardiaque se rapprochant de la digitaline par ses propriétés physiologiques; la seconde est également un tonique du cœur, mais c'est surtout un hydragogue.

Grâce à cette association, le muguet constitue un médicament de premier ordre pour le traitement des cardiopathies, mais ses préparations ne donnent de bons résultats que lorsqu'elles sont faites avec la plante fraîche, la convallamarine perdant, pendant la dessiccation de la plante, la plupart de ses propriétés pharmacodynamiques. De plus, on sait, depuis les recherches de TANRET, que, dans les extraits ordinaires, la convallamarine disparaît, en partie, pendant la fabrication.

L'Energétène de muguet réalise donc la préparation la plus parfaite, grâce à la conservation des principes actifs de la plante en quantité et en qualité. Chimiquement et physiologiquement dosé, il correspond à *2 milligr. de convallamarine par centimètre cube*, c'est-à-dire pour XXXVI gouttes.

L'Energétène de muguet a fait l'objet de communications importantes du professeur POUCHET et du Dr CHEVALIER. Le Dr LAIGRE, dans sa *Thèse* (1903), a repris cette question et fourni des résultats cliniques satisfaisants.

Ces auteurs ont surtout insisté sur le pouvoir tonicardiaque et diurétique de cette préparation, sur son innocuité et la possibilité de son administration prolongée, en raison de l'élimination facile de ses principes actifs. Son action diurétique est beaucoup plus intense que celle de la convallamarine pure, en raison de son association à la convallarine.

L'Énergétène de muguet *se prescrit à la dose de 1 à 3 gr. par jour, et il est surtout indiqué dans l'intervalle de la médication digitalique*. Il possède, en particulier, sur la digitale l'avantage

de ne pas augmenter la tension sanguine, tout en exerçant une action tonicardiaque des plus avantageuses. Les effets thérapeutiques qu'il détermine sont lents et progressifs, mais il ne produit jamais ni intolérance ni accumulation.

Ces propriétés en font un médicament précieux, mais encore trop peu employé; cependant Botkin, Germain Sée, Dujardin-Beaumetz le prescrivaient souvent, et Huchard le considérait comme un bon tonique du myocarde et un diurétique d'autant plus avantageux qu'il n'est que fort peu toxique (*Thérapeutique clinique*, p. 486).

Énergétène de fleurs de genêt.

Le genêt à balais (*Spartium Scoparium* L.) contient dans ses tiges et dans ses feuilles un alcaloïde liquide : la *spartéine*.

Les fleurs renferment, en outre, une substance jaune, cristalline : la *scoparine*, *méthoxyvitexine*, qui jouit de propriétés *diurétiques* énergiques par action directe sur l'épithélium rénal.

Le sulfate de spartéine a été surtout employé jusqu'ici. Ses effets sur la circulation, bien étudiés par Laborde, ont été mis en lumière par G. Sée, qui a introduit ce corps dans la thérapeutique.

Il détermine surtout une augmentation d'intensité et de durée des contractions cardiaques avec régularisation et ralentissement par action sur le système nerveux central. Il n'exerce aucune action sur la pression sanguine et ne provoque pas la diurèse.

L'Energétène de fleurs de genêt a été étudié par le professeur Pouchet et Chevalier. Chauvelot l'a également expérimenté (*Thèse*, 1903). Ces auteurs ont reconnu à cette préparation une action pharmacodynamique bien différente de celle de la spartéine seule.

En raison de l'association dans ce suc de la spartéine et de la scoparine, probablement en combinaison, d'après Rippert, l'Énergétène de genêt détermine en même temps une action tonicardiaque et une action diurétique intense que l'on n'obtient jamais avec la spartéine seule ni même avec la scoparine, qui perd une partie de son activité lors de son extraction, ou même par suite de la simple dessiccation de la fleur.

L'Energétène de genêt *correspond par centimètre cube, c'est-à-dire pour XXXVI gouttes, à 22 milligr. de spartéine en combi-*

naison avec la scoparine. Il se prescrit à la dose de 2 à 4 gr. par jour comme cardiaque et surtout comme *diurétique.* Il est spécialement indiqué dans les cas d'*asthénie cardiaque* avec *myocardite*, car il agit presque exclusivement sur le système nerveux central dans les cas d'*œdèmes*, d'*ascite* et dans les maladies infectieuses avec *faiblesse cardiaque, insuffisance rénale.*

D'après Huchard (*Thérapeutique clinique*, p. 482), l'Energétène de genêt n'a qu'une action limitée sur l'asystolie avec hydropisie cardiaque et congestion viscérale, mais il produit de bons effets dans l'*insuffisance mitrale* avec *arythmie* et insuffisance de la systole, au commencement de l'*hyposystolie*, ou encore après l'administration de la digitale pour renforcer l'impulsion systolique.

Son emploi dans les *néphroscléroses* provoque une *diurèse* abondante avec chlorurie et une résolution rapide des œdèmes.

Énergétène de « Ribes nigrum ».

Le cassis (*Ribes nigrum*) doit ses propriétés thérapeutiques à la présence dans ses feuilles d'une *huile essentielle aromatique* de constitution complexe et encore mal définie, signalée par Schimmel (1907), et à un *glucotannoïde* particulier, très actif à l'état frais, se décomposant facilement sous l'influence de la dessiccation et de l'oxydation à l'air pour devenir presque insoluble et inactif.

Très utilisées dans l'ancienne Pharmacopée, les feuilles de *Ribes nigrum* étaient considérées par Ettmuller, Barbier (d'Amiens), Lieutaud, Cazin comme un puissant modificateur de la nutrition et un diurétique actif.

Si, dans ce dernier siècle, on a nié ses propriétés thérapeutiques, c'est que le plus souvent on avait recours à l'emploi de la plante sèche aux lieu et place de la plante fraîche précédemment utilisée, ce qui modifiait considérablement son activité thérapeutique.

L'étude physiologique de l'Énergétène de *Ribes nigrum* a montré qu'il est fort peu toxique et que son absorption détermine une *diurèse abondante avec augmentation de l'élimination des produits azotés excrétés par l'urine*, sans provoquer, à doses thérapeutiques, d'irritation proprement dite du rein. C'est en

même temps un stimulant des fonctions hépatiques et gastro-intestinales.

Les résultats thérapeutiques satisfaisants obtenus dans ces dernières années par différents cliniciens, et en particulier par HUCHARD, dans le traitement du *rhumatisme chronique* et de la *goutte*, ont prouvé son action puissante contre les différentes manifestations de la diathèse urique.

Chez les malades qui en font usage, on constate toujours une augmentation de l'élimination *non seulement de l'acide urique, mais des composés xantho-uriques et de l'azote extractif.*

Tous les arthritiques sont justiciables de l'Energétène de *Ribes nigrum* et, non seulement dans le *rhumatisme chronique*, mais également dans les cas de *goutte*, de *gravelle*, d'*eczéma*, d'*urticaire*, de *migraine* et même d'*obésité*, les malades retireront un grand bénéfice de son emploi, pendant les périodes aiguës, mais aussi et surtout à titre préventif pour éviter l'accumulation des déchets et stimuler la nutrition dont l'insuffisance, comme l'a bien montré ALB. ROBIN, détermine facilement les crises.

Chez les rhumatisants et les goutteux chroniques, on voit à la suite d'une cure régulière d'Energétène de *Ribes nigrum*, les tophus diminuer, les douleurs s'apaiser, céder les raideurs musculaires et articulaires qui constituent les séquelles presque inévitables de ces affections.

L'emploi de l'Energétène de *Ribes nigrum* ne rencontre aucune contre-indication. Il ne présente aucune toxicité et ne fatigue ni l'estomac, ni le cœur, ni les reins.

Il agit, au contraire, comme tonique.

Sauf indication spéciale du médecin, l'Energétène de *Ribes nigrum* se prend dans les états chroniques à la dose de *2 à 3 cuillerées* à café par jour dans un peu d'eau froide ou mieux chaude, avant les repas, pendant dix à quinze jours par mois.

Dans les crises aiguës, il faut doubler la dose pour faciliter la décharge uro-toxique.

Énergétène de sauge.

La sauge (*Salvia officinalis* L.) est une de ces plantes célèbres dont la renommée est générale et a traversé les siècles.

Ses feuilles renferment une *substance amère* mal connue chimiquement, de l'*acide gallique*, et une *huile essentielle* cons-

tituée par un mélange de *pinène*, de *cinéol*, de *thuyone* et de *bornéol*.

La plante n'est guère active que fraîche, elle perd presque toutes ses propriétés par la dessiccation. L'Energétène de sauge remplace donc avec avantage la teinture et les autres préparations galéniques.

Dans ces dernières années, l'emploi de ce médicament n'était plus de mode, il a fallu des travaux de Deguy chez Huchard, de Meurisse et Dassonville chez Combemale, de Max Krahn en Allemagne, pour réhabiliter ce médicament.

Employe à la dose de *XXX à LX gouttes deux à trois fois par jour*, l'Energétène de sauge arrête au bout de peu de temps les *sueurs des tuberculeux*.

C'est un agent *antisudoral* certain, et il possède, en outre, sur ses succédanés, l'avantage de n'être point toxique et de pouvoir être employé pendant longtemps sans inconvénients.

En dehors de cette action anhydrotique remarquable, l'Énergétène de sauge est utilisé comme tonique, stomachique et stimulant dans les dyspepsies avec hypochlorhydrie.

Liégeois et Alb. Robin le prescrivent à la dose de 2 à 4 gr., une demi-heure avant les repas. Ce dernier l'a également utilisé en lavements comme tonique de l'intestin dans les cas d'entérite.

Employé à doses plus fortes, il agit comme stimulant diffusible et comme antispasmodique.

Énergétène de fleurs de colchique.

Le colchique (*Colchicum automnale* L.) doit ses propriétés thérapeutiques à la présence de la *colchicine* et de la *colchicéine*. Les fleurs constituent la partie de la plante qui possède la teneur la plus constante en principes actifs ; de plus, elles renferment une résine douée de propriétés diurétiques, dont l'action est particulièrement avantageuse dans le traitement de la goutte.

L'Énergétène de colchique possède donc sur les nombreuses préparations galéniques de colchique, l'avantage de présenter une teneur toujours constante en colchicine et par conséquent de déterminer des effets thérapeutiques constants.

Cette préparation a, du reste, donné de remarquables résultats entre les mains du professeur Alb. Robin et de Bouloumié (de Vittel).

Comme l'enseignent ces thérapeutes, il faut l'administrer d'abord à doses faibles, V à XV gouttes, puis à doses graduellement et lentement croissantes, en continuant pendant un certain temps son administration jusqu'au moment où commencent à apparaître les premiers phénomènes de diarrhée signalant l'action de la colchicine sur l'appareil gastro-intestinal.

On obtient ainsi rapidement la cessation des douleurs, qui est d'ordinaire contemporaine de l'apparition de l'irritation intestinale.

Les préparations de colchique sont réputées inefficaces, en France, parce qu'elles sont d'ordinaire mal administrées et que leur administration est délicate en raison de la variabilité d'action des différentes préparations utilisées.

Avec l'Energétène de fleurs de colchique, facilement maniable et toujours identique à lui-même, on obtiendra toujours des résultats satisfaisants, d'autant qu'il est *plus diurétique* que les anciennes préparations.

*
* *

On le voit donc, cette forme pharmaceutique est d'application générale et permettra d'utiliser ainsi un certain nombre de plantes fraîches dont les principes actifs se détruisent rapidement par la dessiccation et les agents chimiques.

De nombreuses études physiologiques et cliniques se poursuivent activement à l'heure actuelle tant en France qu'à l'étranger, et il est facile, dès maintenant, d'en saisir la portée considérable. Nous espérons d'ici peu augmenter cette série par une étude méthodique des plantes indigènes, aujourd'hui trop délaissées, et remplacées, souvent peu avantageusement, par des végétaux exotiques plus ou moins bien récoltés et d'activité variable.

Les Energétènes sont donc appelés à remplacer progressivement les anciennes préparations galéniques, beaucoup moins actives, et dont le mode de fabrication ne répond plus à l'état de nos connaissances actuelles.

OPOTHÉRAPIE VÉGÉTALE — POSOLOGIE DES ÉNERGÉTÈNES

Sucs contenant toutes les « ÉNERGIES » de la plante vivante.

Chacun des Énergétènes représente SON POIDS de plante fraîche.

XXXVI Gouttes = UN GRAMME d'Energétène, c'est-à-dire UN GRAMME de la plante envisagée.

		DOSE MOYENNE par jour	DOSE MAXIMA par jour	TENEUR en principe actif
Se prescrivent par gouttes	**DIGITALE**. . médication *cardiaque*. . .	X-XXX gouttes.	XL gouttes.	X gouttes = 1/10 de milligr. de digitaline cristallisée.
	MUGUET . . médication *intercalaire*. .	XXX-C gouttes.	CC gouttes.	X gouttes = 1/2 milligramme de convallamarine.
	GENÊT . . . médication *diurétique* . .	XXX-CXX gouttes.	CCC gouttes.	X gouttes = 7 milligrammes de spartéine et de scoparine,
	COLCHIQUE. médication *antigoutteuse* .	X-XXX gouttes.	LX gouttes.	X gouttes = 2/10 de milligr. de colchicine cristallisée.
	GUI. . . . . médication *hypotensive* . .	XL-LX gouttes.	CC gouttes.	
	SAUGE . . . médication *anhydrotique* .	XXX-XL gouttes.	C gouttes.	

Se prescrivent par cuillerée à café.

RIBES NIGRUM (Cassis). . Médication *antirhumatismale*. Dose moyenne : 1 à 3 cuillerées à café par jour.
Dose maxima : 6 cuillerées à café.

VALÉRIANE. . . . . Médication *antispasmodique* . Dose moyenne : 1 à 3 cuillerées à café par jour.
Dose maxima : 6 cuillerées à café.

MARRONS D'INDE . . . . . Médication *toni-vasculaire*. . Dose moyenne : 1 à 2 cuillerées à café par jour.
Dose maxima : 3 cuillerées à café.

TABLE DES MATIÈRES



Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 11108.